

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 779**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2017 PCT/US2017/016069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.08.2017 WO17136453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2017 E 17704940 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3411368**

54 Título: **Compuestos activadores de NRF2 y sus usos**

30 Prioridad:

03.02.2016 US 201662290853 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.01.2021

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1180 Veterans Boulevard

South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

DUNCTON, MATTHEW y

SINGH, RAJINDER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 803 779 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos activadores de NRF2 y sus usos

Introducción

5 El factor nuclear (derivado de eritroide 2)-tipo 2, también conocido como NFE2L2 o Nrf2, es un factor de transcripción que en seres humanos es codificado por el gen *NFE2L2*. Nrf2 es una proteína básica con cremallera de leucina (bZIP) que regula la expresión de proteínas antioxidantes que protegen contra el daño oxidativo provocado por lesiones e inflamación.

10 El ácido fumárico es un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico. El ácido fumárico es una fuente de energía intracelular en forma de trifosfato de adenosina (ATP), y es generado por oxidación del adenilsuccinato por la enzima succinato deshidrogenasa el cual después es convertido en maleato por la enzima fumarasa. Los ésteres de ácido fumárico (FAE), tales como el fumarato de dimetilo (DMF) se han usado en el tratamiento de la psoriasis y la esclerosis múltiple. Después de la ingestión oral, el DMF es hidrolizado rápidamente por esterases a su metabolito el fumarato de monometilo (MMF).

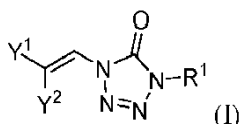
15 La esclerosis múltiple (EM), también conocida como esclerosis diseminada o encefalomiелitis diseminada, es una enfermedad inflamatoria en la que se dañan las cubiertas aislantes de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal. Este daño altera la capacidad de comunicación de partes del sistema nervioso. Las tres características principales de la EM son la formación de lesiones en el sistema nervioso central (también llamadas placas), la inflamación y la destrucción de las vainas de mielina de las neuronas. La EM puede ser causada por la destrucción de las vainas de mielina de las neuronas por el sistema inmunitario o el fallo de las células productoras de mielina.

20 La psoriasis es una enfermedad cutánea inmunomediada recurrente/remitente crónica caracterizada por parches, pápulas y placas rojas escamosas. Hay cinco tipos principales de psoriasis: en placa, guttata, inversa, pustulosa y eritrodérmica. La psoriasis en placas es la forma más común y los síntomas típicos son manchas escamosas rojas y blancas en la capa superior de la piel. Se cree que la psoriasis es causada cuando el sistema inmunitario confunde las células normales de la piel con un patógeno y secreta señales químicas inflamatorias (citoquinas) que causan la sobreproducción de nuevas células de la piel. El documento WO2014/145642 describe inhibidores de NRF2 para la terapia del cáncer, mientras que el documento WO2013/067036 describe inhibidores de KEAP 1-NRF2 y activadores de NRF2. Sin embargo, estas descripciones no muestran el presente anillo de tetrazol. Este anillo se describe de hecho en *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 14, no 39, 2016, pág. 9338-9342. Sin embargo, el problema de encontrar inhibidores de NRF2 no se conoce de esta.

30 Resumen

Aspectos de la presente descripción incluyen compuestos que activan el Nrf2. Dichos compuestos pueden tener uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, tales como por ejemplo la psoriasis y la esclerosis múltiple. Realizaciones de la presente descripción también se refieren a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diferentes enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos y compuestos intermedios útiles en estos procedimientos.

35 Se proporcionan realizaciones de los compuestos a lo largo de la descripción. Por ejemplo, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula (I):



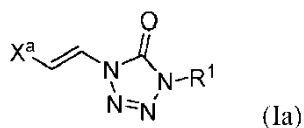
40 en donde:

bien Y¹ es aminoacilo e Y² es hidrógeno, o Y² es aminoacilo e Y¹ es hidrógeno; y

45 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (I);

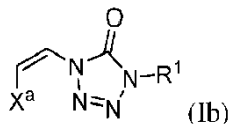
o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula (Ia):



en donde X^a es aminoacilo, y R¹ es como se ha descrito antes.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula (Ib):



5 en donde X^a es aminoacilo, y R¹ es como se ha descrito antes.

En ciertas realizaciones, X^a es -C(O)NR²¹R²², donde cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones, cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones, cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de alquilo y alquilo sustituido.

15 En ciertas realizaciones, cada R²¹ y R²² es metilo.

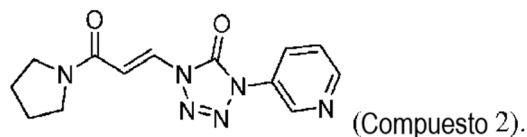
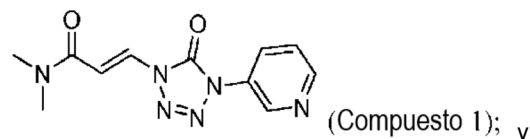
En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo.

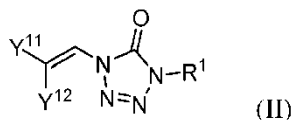
En ciertas realizaciones, R¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

20 En ciertas realizaciones, R¹ es piridinilo.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de:



Aspectos de la presente descripción incluyen un compuesto de fórmula (II):



25

en donde bien Y¹¹ es -C(=O)-N-R²¹R²² e Y¹² es hidrógeno, o Y¹² es -C(=O)-N-R²¹R²² e Y¹¹ es hidrógeno;

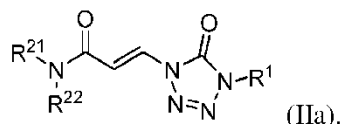
cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (II); y

30

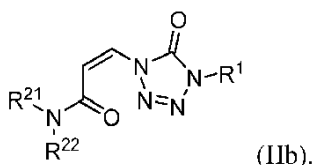
5 cada R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, y donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa):



En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIb):



10 En ciertas realizaciones, R^1 es R^{15} ; y el grupo conector es $-(CH_2)_w-Z_x-(CH_2)_m-$, donde w es un número entero de 1 a 6; x es 0 o 1; y m es 0 o un número entero de 1 a 6; y Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$.

15 Realizaciones de la presente descripción también incluyen una composición farmacéutica que incluye un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aspectos de la presente descripción incluyen un método de activación del Nrf2, donde el método incluye poner en contacto Nrf2 con un compuesto de la presente descripción, en donde el contacto es suficiente para aumentar la actividad del Nrf2.

20 Realizaciones de la presente descripción también incluyen un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, por administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto como se describe en el presente documento, suficiente para tratar la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es psoriasis o esclerosis múltiple.

Descripción detallada

25 Aspectos de la presente descripción incluyen compuestos que activan el Nrf2. Dichos compuestos pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, tales como, por ejemplo, psoriasis y esclerosis múltiple. Las realizaciones de la presente descripción también se refieren a composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de diferentes enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos y compuestos intermedios útiles en estos procedimientos.

35 Antes de que la presente invención se describa con más detalle, debe entenderse que esta invención no está limitada a realizaciones particulares descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

40 Debe observarse que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Por ello, esta declaración tiene la intención de servir como base antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la mención de elementos reivindicados o el uso de una limitación "negativa".

45 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor expuesto o intermedio en ese intervalo expuesto está específicamente contemplado. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir independientemente en los intervalos más pequeños, y también están incluidos en la invención, sujetos a cualquier límite específicamente

excluido en el intervalo expuesto. Cuando el intervalo expuesto incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también están incluidos en la invención.

5 Las publicaciones mencionadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar ser confirmadas independientemente.

10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque también se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

15 Excepto que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se llevan a cabo generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y describen a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, p. ej., Loudon, *Organic Chemistry*, Cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*,
20 Cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978.

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos objeto se ilustra en los ejemplos del presente documento. Esta nomenclatura en general se ha obtenido usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, CA).

Términos

25 Los siguientes términos tienen los siguientes significados salvo que se indique otra cosa. Cualquier término no definido tiene su significado reconocido en la técnica.

30 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

35 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de carbono en la cadena de alquilo (excepto el átomo de carbono C₁) se han sustituido opcionalmente por un heteroátomo tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (donde n es de 0 a 2), -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo,
40 y -NR^aR^b, en donde R' y R" pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

45 "Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes que tienen preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono que son de cadena lineal o ramificada, y que están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos seleccionados de -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- y similares. Este término incluye, a modo de ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), (-C(CH₃)₂CH₂CH₂-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)NH-), (-CH(CH₃)CH₂-), y similares.

"Alquilenos sustituidos" se refiere a un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 hidrógenos sustituido con sustituyentes como se describe para carbonos en la definición de "sustituido" más adelante.

El término "alcano" se refiere a grupo alquilo y grupo alquilenos, como se definen en el presente documento.

50 El término "alquilaminoalquilo", "alquilaminoalqueno" y "alquilaminoalquino" se refieren a los grupos R'NHR"- donde R' es grupo alquilo como se define en el presente documento y R" es grupo alquilenos, alqueno o alquino como se definen en el presente documento.

El término "alcarilo" o "aralquilo" se refiere a los grupos -alquilen-arilo y -alquilen sustituido-arilo donde el alquilenos, alquilenos sustituido y arilo se definen en el presente documento.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde el alquilo es como se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, y similares. El término "alcoxi" también se refiere a los grupos alquenil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O- y alquinil-O-, donde el alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y alquinilo son como se definen en el presente documento.

- 5 El término "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquil sustituido-O-, alquenil sustituido-O-, cicloalquil sustituido-O-, cicloalquenil sustituido-O- y alquinil sustituido-O- donde el alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NH-alcoxi, en donde alcoxi se define en el presente documento.

- 10 El término "halogenoalcoxi" se refiere a los grupos alquil-O- en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido por un grupo halógeno e incluyen, a modo de ejemplos, grupos tales como trifluorometoxi, y similares.

El término "halogenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha descrito antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido por un grupo halógeno. Ejemplos de dichos grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo, tales como trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

- 15 El término "alquilalcoxi" se refiere a los grupos -alquilen-O-alquilo, alquilen-O-alquilo sustituido, alquilen sustituido-O-alquilo, y alquilen sustituido-O-alquilo sustituido en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquilenilo y alquilenilo sustituido son como se definen en el presente documento.

- 20 El término "alquiltioalcoxi" se refiere al grupo -alquilen-S-alquilo, alquilen-S-alquilo sustituido, alquilen sustituido-S-alquilo y alquilen sustituido-S-alquilo sustituido en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquilenilo y alquilenilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de doble enlace. Este término incluye, a modo de ejemplo, bi-vinilo, alilo y but-3-en-1-ilo. Están incluidos en este término los isómeros cis y trans o mezclas de estos isómeros.

- 25 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.
- 30

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de triple enlace. Los ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

- 35 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, sustituido amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.
- 40

"Alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, en donde alquinilo es como se define en el presente documento. Alquiniloxi incluye a modo de ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, y similares.

- 45 "Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquinil-C(O)-, alquinil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterociclil-C(O)- y heterociclil sustituido-C(O)-, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento. Por ejemplo, acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-
- 50

- 55 "Acilamino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)alquilo, -NR²⁰C(O)alquilo sustituido, NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquenilo, -NR²⁰C(O)cicloalquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquenilo, -NR²⁰C(O)alquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquinilo, -NR²⁰C(O)alquinilo sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterociclilo y -NR²⁰C(O)heterociclilo sustituido, en donde R²⁰ es hidrogeno o alquilo y en donde

el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

5 "Aminocarbonilo" o el término "aminoacilo" se refieren al grupo $-C(O)NR^{21}R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, y donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ donde R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo o cicloalquilo, o donde dos grupos R están unidos para formar un grupo heterociclilo.

15 El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)OR$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde el alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquil- $C(O)O-$, alquil sustituido- $C(O)O-$, cicloalquil- $C(O)O-$, cicloalquil sustituido- $C(O)O-$, aril- $C(O)O-$, heteroaril- $C(O)O-$ y heterocicilil- $C(O)O-$ en donde el alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

20 "Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2NR^{21}R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido y el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

30 "Sulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{21}SO_2R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, y donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente unidos junto con los átomos a los que están unidos para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, y en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

40 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 18 átomos de carbono que tiene un solo anillo (tal como está presente en un grupo fenilo) o un sistema de anillos que tiene múltiples anillos condensados (ejemplos de dichos sistemas de anillos aromáticos incluyen naftilo, antrilo e indanilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo de un anillo aromático. Este término incluye, a modo de ejemplo, fenilo y naftilo. Salvo que se limite de otra forma por la definición para el sustituyente de arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de aciloxi, hidroxil, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, $-SO-$ alquilo, $-SO-$ alquilo sustituido, $-SO-$ arilo, $-SO-$ heteroarilo, $-SO_2-$ alquilo, $-SO_2-$ alquilo sustituido, $-SO_2-$ arilo, $-SO_2-$ heteroarilo y trihalogenometilo.

45 "Ariloxi" se refiere al grupo $-O-$ arilo, en donde el arilo es como se define en el presente documento, incluyendo a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos como se definen también en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo $-NH_2$.

55 La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo $-NRR$ donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que al menos un R no es hidrógeno.

El término "azido" se refiere al grupo $-N_3$.

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refieren a $-CO_2H$ o sus sales.

"Éster de carboxilo" o "éster de carboxi" o los términos "carboxialquilo" o "carboxialquilo" se refieren a los grupos $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo sustituido, $-C(O)O$ -alqueniilo, $-C(O)O$ -alqueniilo sustituido, $-C(O)O$ -alquinilo, $-C(O)O$ -alquinilo sustituido, $-C(O)O$ -arilo, $-C(O)O$ -arilo sustituido, $-C(O)O$ -cicloalquilo, $-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido, $-C(O)O$ -cicloalqueniilo, $-C(O)O$ -cicloalqueniilo sustituido, $-C(O)O$ -heteroarilo, $-C(O)O$ -heteroarilo sustituido, $-C(O)O$ -heterociclilo y $-C(O)O$ -heterociclilo sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"(Éster de carboxilo)oxi" o "carbonato" se refieren a los grupos $-O-C(O)O$ -alquilo, $-O-C(O)O$ -alquilo sustituido, $-O-C(O)O$ -alqueniilo, $-O-C(O)O$ -alqueniilo sustituido, $-O-C(O)O$ -alquinilo, $-O-C(O)O$ -alquinilo sustituido, $-O-C(O)O$ -arilo, $-O-C(O)O$ -arilo sustituido, $-O-C(O)O$ -cicloalquilo, $-O-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido, $-O-C(O)O$ -cicloalqueniilo, $-O-C(O)O$ -cicloalqueniilo sustituido, $-O-C(O)O$ -heteroarilo, $-O-C(O)O$ -heteroarilo sustituido, $-O-C(O)O$ -heterociclilo y $-O-C(O)O$ -heterociclilo sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"Ciano" o "nitrito" se refieren al grupo $-CN$.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos simples o múltiples que incluyen sistemas de anillos condensados, con puente y espiránicos. Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo y similares. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo simple tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantano, y similares.

La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, sustituido alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -alquilo sustituido, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo sustituido, $-SO_2$ -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo.

"Cicloalqueniilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos simples o múltiples y que tienen al menos un doble enlace y preferiblemente de 1 a 2 dobles enlaces.

La expresión "cicloalqueniilo sustituido" se refiere a grupos cicloalqueniilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -alquilo sustituido, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo sustituido, $-SO_2$ -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo.

"Cicloalquinilo" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono que tienen anillos simples o múltiples y que tienen al menos un triple enlace.

"Cicloalcoxi" se refiere a $-O$ -cicloalquilo.

"Cicloalqueniilo" se refiere a $-O$ -cicloalqueniilo.

"Halógeno" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo $-OH$.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, tal como de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (tales como piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados en un sistema de anillos (por ejemplo, como en grupos tales como indolizino, quinolinilo, benzofurano, bencimidazolilo o benzotienilo), en donde al menos un anillo dentro del sistema de anillos es aromático y al menos un anillo dentro del sistema de anillos es aromático, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo de un anillo aromático. En ciertas realizaciones, el(los) átomo(s) del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos N -óxido ($N \rightarrow O$), sulfenilo, o sulfonilo. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo. Salvo limitado de otra forma por la definición para el sustituyente de heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo,

cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tiorheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, y trihalogenometilo.

El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alquilen-heteroarilo donde el alquilen y heteroarilo se definen en el presente documento. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo, y similares.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, que incluyen sistemas de anillos fusionados con puente o espiránicos, y que tienen de 3 a 20 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 10 heteroátomos. Estos átomos del anillo se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde en los sistemas de anillos fusionados uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En ciertas realizaciones, el(los) átomos de nitrógeno y/o de azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos N-óxido, -S(O)-, o -SO₂-.

Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofurano, y similares.

Salvo limitado de otra forma por la definición para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, sustituido alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, y heterociclo fusionado.

"Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

El término "heterociclitio" se refiere al grupo heterociclitio-S-.

El término "heterociclono" se refiere al grupo dirradical formado a partir de un heterociclo, como se define en el presente documento.

El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Sulfonilo" se refiere al grupo SO₂-alquilo, SO₂-alquilo sustituido, SO₂-alquenilo, SO₂-alquenilo sustituido, SO₂-cicloalquilo, SO₂-cicloalquilo sustituido, SO₂-cicloalquenilo, SO₂-cicloalquenilo sustituido, SO₂-arilo, SO₂-arilo sustituido, SO₂-heteroarilo, SO₂-heteroarilo sustituido, SO₂-heterociclilo y SO₂-heterociclilo sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-SO₂-, fenil-SO₂- y 4-metilfenil-SO₂-.

"Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, OSO₂-alquilo sustituido, OSO₂-alquenilo, OSO₂-alquenilo sustituido, OSO₂-cicloalquilo, OSO₂-cicloalquilo sustituido, OSO₂-cicloalquenilo, OSO₂-cicloalquenilo sustituido, OSO₂-arilo, OSO₂-arilo sustituido, OSO₂-heteroarilo, OSO₂-heteroarilo sustituido, OSO₂-heterociclilo y OSO₂-heterociclilo sustituido, en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo en donde el alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" o el término "tioceto" se refieren al átomo (=S).

"Alquilitio" o el término "tioalcoxi" se refieren al grupo -S-alquilo, en donde el alquilo es como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el azufre puede estar oxidado a -S(O)-. El sulfóxido puede existir como uno o más estereoisómeros.

5 La expresión "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "tioariloxi" se refiere al grupo aril-S- en donde el grupo arilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos también como se definen en el presente documento.

10 El término "tioheteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-S- en donde el grupo heteroarilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos también como se definen en el presente documento.

El término "tioheterociclooxi" se refiere al grupo heterociclil-S- en donde el grupo heterociclilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos heterociclilo opcionalmente sustituidos también como se definen en el presente documento.

15 Además de la descripción del presente documento, el término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, también puede significar que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se sustituyen, independientemente entre sí, por el mismo o diferentes grupos sustituyentes como se define más adelante.

20 Además de los grupos descritos con respecto a los términos individuales del presente documento, grupos sustituyentes para sustituir uno o más hidrógenos (cualesquiera dos hidrógenos en un solo carbono se pueden sustituir por =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, salvo que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halógeno-, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, NR⁸⁰R⁸⁰, trihalogenometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada R⁷⁰ es independientemente hidrogeno o R⁶⁰; cada R⁸⁰ es independientemente R⁷⁰ o alternativamente, dos R⁸⁰, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales el N puede tener -H o sustitución alquilo C₁-C₃; y cada M⁺ es un contraión con una sola carga positiva neta. Cada M⁺ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion amonio, tal como ⁺N(R⁶⁰)₄; o un ion alcalinotérreo tal como [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5}, o [Ba²⁺]_{0,5} ("el subíndice 0,5 significa que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto de la invención y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados descritos en el presente documento pueden servir como contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado de la invención puede servir como el contraión para dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, -NR⁸⁰R⁸⁰ se entiende que incluye -NH₂, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo, N-piperazinilo, 4N-metil-piperazin-1-ilo y N-morfolinilo.

40 Además de la descripción del presente documento, los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, salvo que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halógeno, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalogenometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido previamente, con la condición de que en el caso de alqueno o alquino sustituido no sean -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, o -S⁻M⁺.

50 Además de los grupos descritos con respecto a los términos individuales en el presente documento, los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo "sustituidos" son, salvo que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalogenometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁻M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁻M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido previamente.

55 Además de la descripción en el presente documento, en una determinada realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

- Se entiende que, en todos los grupos sustituidos definidos antes, los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a los mismos (p. ej., arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente, el cual está el mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para la inclusión en el presente documento. En dichos casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos específicamente contempladas en el presente documento están limitadas a (aril sustituido)-(aril sustituido)-arilo sustituido.
- Salvo que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento nombrando la porción terminal del grupo funcional seguido del grupo funcional adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquilo)-O-C(O)-.
- En cuanto a cualquiera de los grupos descritos en el presente documento que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente inviable y/o sintéticamente no factible. Además, los compuestos objeto incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.
- La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales se pueden obtener de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, cuyas sales derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.
- La expresión "sus sales" significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido es reemplazado por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico y similares. Cuando corresponde, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no se requiere para sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellas en donde el compuesto está protonado por un ácido inorgánico u orgánico para formar un catión, con la base conjugada del ácido inorgánico u orgánico como el componente aniónico de la sal.
- "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de solventes incluyen, pero no se limitan a metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.
- "Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros *cis-trans*, isómeros *E* y *Z*, enantiómeros y diastereómeros.
- "Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren solo en la unión electrónica de átomos y/o en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautómeras de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos en el anillo -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto en la técnica reconocería que son posibles otras disposiciones de átomos en el anillo tautómeras.
- Se apreciará que la expresión "o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del compuesto objeto.
- "Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específicos o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. En referencia a trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se contraiga o disminuya la tasa de crecimiento del tumor.
- "Paciente" se refiere a sujetos humanos y no humanos, en especial sujetos mamíferos.
- El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento significa el tratamiento o tratar una enfermedad o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye: (a) prevenir que aparezca la enfermedad o afección médica, tal como el tratamiento profiláctico de un sujeto; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, tal como eliminando o causando la remisión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, por ejemplo, ralentizando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar un síntoma de la enfermedad o afección médica en un paciente.

Realizaciones representativas

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar adicionalmente dichos aspectos y realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de la presente descripción. A este respecto, la representación de que es preferido un valor o sustituyente particular no pretende de ninguna manera excluir otros valores o sustituyentes de la presente descripción a menos que se indique específicamente.

Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, las realizaciones se dirigen a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas en estereoisómeros y similares salvo que se indique lo contrario. Cuando un estereoisómero particular se muestra o nombra en el presente documento, los expertos en la técnica entenderán que pueden estar presentes cantidades minoritarias de otros estereoisómeros en las composiciones a menos que se indique lo contrario, siempre que no se elimine la utilidad deseada de la composición en su conjunto por la presencia de dichos otros isómeros.

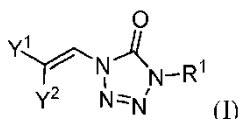
Las realizaciones de la presente descripción incluyen compuestos activadores de Nrf2. Por "activador" se entiende que un compuesto aumenta selectivamente la actividad de un objetivo particular. Un compuesto activador también se puede denominar "agonista". Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto objeto aumenta selectivamente la actividad de Nrf2, en comparación con la actividad de Nrf2 en ausencia del compuesto. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto objeto activador de Nrf2 aumenta la actividad de Nrf2 en 5% o más, p. ej., en 10% o más, 15% o más, 20% o más, 25% o más, 30% o más, 35% o más, 40% o más, 45% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, o 100% o más, en comparación con la actividad de Nrf2 en ausencia del compuesto.

En ciertas realizaciones, un compuesto activador de Nrf2 es un derivado de amida α,β -insaturada. Por ejemplo, el compuesto activador de Nrf2 puede incluir un grupo funcional aminoacilo α,β -insaturado.

Las composiciones de la presente descripción incluyen compuestos de las fórmulas mostradas a continuación. Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente descripción también contemplan compuestos de las siguientes fórmulas. En la descripción de las realizaciones de la presente descripción, incluyendo, pero no limitado a la descripción de los diferentes sustituyentes de las fórmulas químicas descritas en el presente documento, las referencias a la fórmula (I) pretenden incluir la fórmula (Ia) y fórmula (Ib). De forma similar, en la descripción de las realizaciones de la presente descripción, incluyendo, pero no limitado a la descripción de los diferentes sustituyentes de las fórmulas químicas descritas en el presente documento, las referencias a la fórmula (II) pretenden incluir la fórmula (IIa) y fórmula (IIb).

Fórmula I

Realizaciones de los compuestos están representadas por la siguiente fórmula (I):



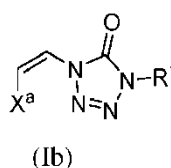
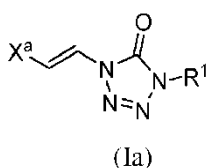
en donde bien Y¹ es aminoacilo e Y² es hidrógeno, o Y² es aminoacilo e Y¹ es hidrógeno; y

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (I);

o una de sus sales o estereoisómeros.

Fórmulas (Ia) y (Ib)

Como se ha descrito antes, en algunas realizaciones de fórmula (I), bien Y¹ es aminoacilo e Y² es hidrógeno, o Y² es aminoacilo e Y¹ es hidrógeno. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ia) o fórmula (Ib):



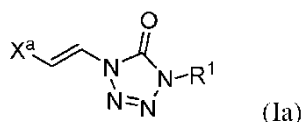
en donde

X^a es aminoacilo; y

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib);

5 o una de sus sales o estereoisómeros.

Realizaciones de la presente descripción incluyen un compuesto de fórmula (Ia):



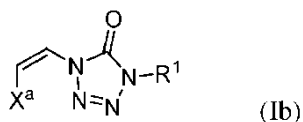
en donde

X^a es aminoacilo; y

10 R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵,

o una de sus sales o estereoisómeros.

Realizaciones de la presente descripción incluyen un compuesto de fórmula (Ib):



15

en donde

X^a es aminoacilo; y

20 R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En algunas realizaciones de fórmulas (I), (Ia) o (Ib), el compuesto es un dímero, donde R¹ es R¹⁵. En algunos casos, R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmulas (Ia) o (Ib). En ciertas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico (p. ej., donde cada compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene la misma estructura). En algunos casos de la fórmula (Ia), R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ia). En algunos casos de la fórmula (Ib), R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (Ib). Por ejemplo, en algunos casos, un dímero simétrico puede incluir un compuesto de fórmula (Ia) conectado por un grupo conector a otro compuesto de fórmula (Ia) que tiene la misma estructura. En algunos casos, un dímero simétrico puede incluir un compuesto de fórmula (Ib) conectado por un grupo conector a otro compuesto de fórmula (Ib) que tiene la misma estructura. En otras realizaciones, el compuesto es un dímero asimétrico (p. ej., donde cada compuesto en el dímero tiene una estructura diferente). Por ejemplo, en algunos casos, un dímero asimétrico puede incluir un compuesto de fórmula (Ia) conectado por un grupo conector a un compuesto de fórmula (I) que tiene una estructura diferente del compuesto de fórmula (Ia) en el dímero. En algunos casos, un dímero asimétrico puede incluir un compuesto de fórmula (Ib) conectado por un grupo conector a un compuesto de fórmula (I) que tiene una estructura diferente del compuesto de fórmula (Ib) en el dímero.

35 En ciertas realizaciones, X^a es aminoacilo. Por ejemplo, X^a se puede representar por el grupo -C(O)NR²¹R²², donde cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

40 En ciertas realizaciones, X^a es -C(O)NR²¹R²², donde R²¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R²¹ es alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, R²¹ puede ser alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₅, o alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₂. En

algunos casos, R²¹ es metilo. En ciertas realizaciones, R²¹ es alquenoilo o alquenoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es alquinoilo o alquinoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es cicloalquenoilo o cicloalquenoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es arilo o arilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones, X^a es -C(O)NR²¹R²², donde R²² se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R²² es alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, R²² puede ser alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₅, o alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₂. En algunos casos, R²² es metilo. En ciertas realizaciones, R²² es alquenoilo o alquenoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es alquinoilo o alquinoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es cicloalquenoilo o cicloalquenoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es arilo o sustituido arilo. En ciertas realizaciones, R²² es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² son iguales. Por ejemplo, en realizaciones donde R²¹ y R²² son iguales, R²¹ puede ser metilo y R²² puede ser metilo. En otras realizaciones, R²¹ y R²² son diferentes.

En ciertas realizaciones, X^a es -C(O)NR²¹R²², donde R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. Por ejemplo, R²¹ y R²² puede estar unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo. En algunos casos, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo, donde el nitrógeno del pirrolidinilo está unido al -C(O)- adyacente de X^a (es decir, un sustituyente pirrolidin-1-ilo). En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido.

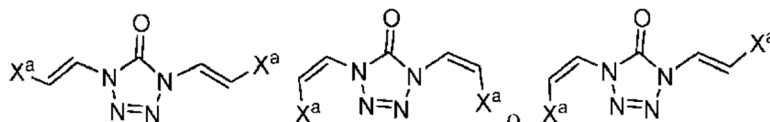
En ciertas realizaciones, el sustituyente en X^a incluye un progrupo. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en forma de profármaco. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (p. ej., un fármaco) que sufre una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el compuesto activo. Los profármacos pueden ser, pero no son necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se pueden obtener enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que es en parte necesario para la actividad con un progrupo para formar un pro-resto que experimenta una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por lo tanto el fármaco activo. La escisión del pro-resto puede proceder de forma espontánea, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido, o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o se puede suministrar de manera exógena. En ciertos casos, los compuestos que incluyen un progrupo pueden facilitar un aumento en la permeabilidad gastrointestinal, un aumento en la absorción gastrointestinal y/o un aumento en la solubilidad del compuesto. En ciertos casos, los compuestos que incluyen un progrupo pueden facilitar la eliminación del progrupo en un sitio de acción deseado para la forma farmacéuticamente activa del compuesto, o después de una cantidad de tiempo deseada después de la administración del compuesto (p. ej., formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada, y similares). Se puede usar una amplia variedad de progrupos, así como los pro-restos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un pro-resto sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un pro-resto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un pro-resto éster (incluyendo ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el grupo carboxilo. Los ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos pro-restos serán evidentes para los expertos en la técnica. También se describen realizaciones de progrupos de acuerdo con la presente descripción con más detalle más adelante.

En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵.

En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₅, o alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₂. En algunos casos, R¹ es metilo. En ciertas realizaciones, R¹ es alquenoilo o alquenoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es alquinoilo o alquinoilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclopentilo o ciclopentilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclobutilo o ciclobutilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclopropilo o ciclopropilo

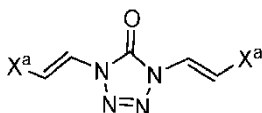
sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es 4-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es arilo o arilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es fenilo o fenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es piridilo o piridilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es un 2-piridilo, un 3-piridilo o 4-piridilo. En ciertas realizaciones, R¹ es un 2-piridilo sustituido, un 3-piridilo sustituido o un 4-piridilo sustituido.

En ciertas realizaciones, R¹ es un alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, el compuesto es de una de las siguientes fórmulas:



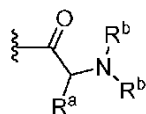
en donde cada X^a es independientemente un aminoácido como se ha descrito antes; o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, R¹ es un alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, el compuesto es de una de las siguientes fórmulas:

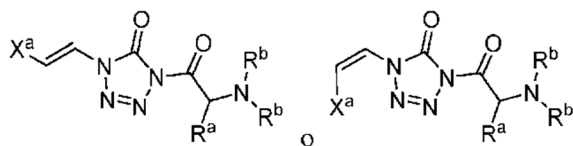


en donde cada X^a es independientemente un aminoácido como se ha descrito antes, o una de sus sales o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, el compuesto es un dímero asimétrico y cada X^a es el mismo. En algunos casos, el compuesto es un dímero asimétrico donde cada X^a es diferente.

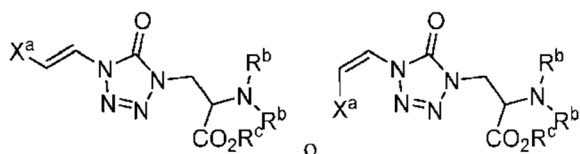
En ciertas realizaciones de los compuestos según la fórmula (Ia) o (Ib), R¹ deriva de un aminoácido. En algunos casos, R¹ puede tener la fórmula:



en donde R^a es una cadena lateral de aminoácido, p. ej., -H para glicina, -CH₃ para alanina, y cada R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, y -C(O)-alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, dichos compuestos pueden tener una de las siguientes fórmulas:

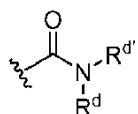


en donde R^a es una cadena lateral de aminoácido, p. ej., -H para glicina, -CH₃ para alanina, y cada R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, y -C(O)-alquilo C₁₋₆. Otros ejemplos grupos de R¹ derivados de aminoácidos incluyen compuestos de una de las siguientes fórmulas:



derivados de serina, en donde cada R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, y -C(O)-alquilo C₁₋₆ y R^c es seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de los compuestos según la fórmula (Ia) o (Ib), R¹ puede tener la fórmula:



en donde R^d y R^d se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

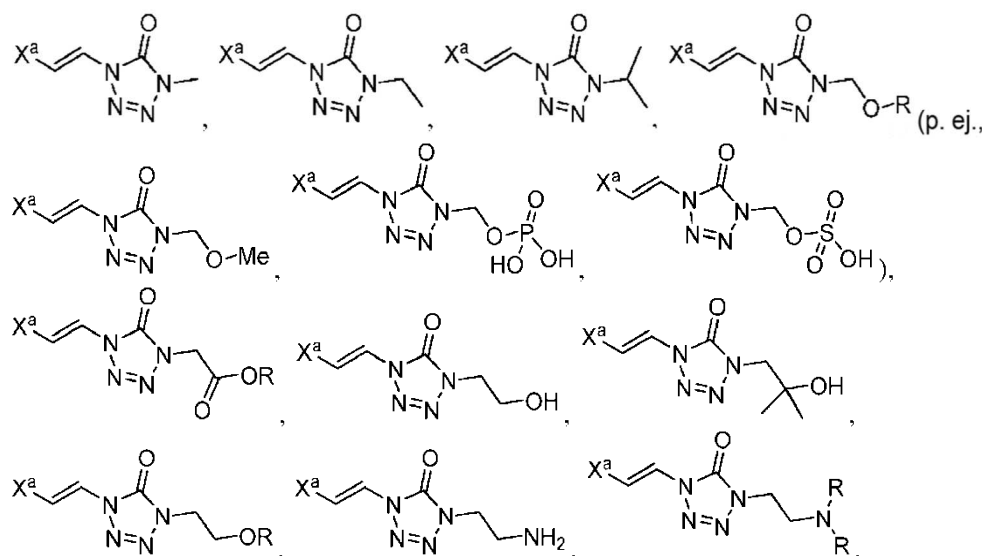
Una cadena lateral de aminoácido incluye cadenas laterales encontradas habitualmente en los aminoácidos naturales (p. ej., Ala o A, Cys o C, Asp o D, Glu o E, Phe o F, Gly o G, His o H, Ile o I, Lys o K, Leu o L, Met o M, Asn o N, Pro o P, Gln o Q, Arg o R, Ser o S, Thr o T, Val o V, Trp o W, Tyr o Y). Las cadenas laterales de aminoácidos también

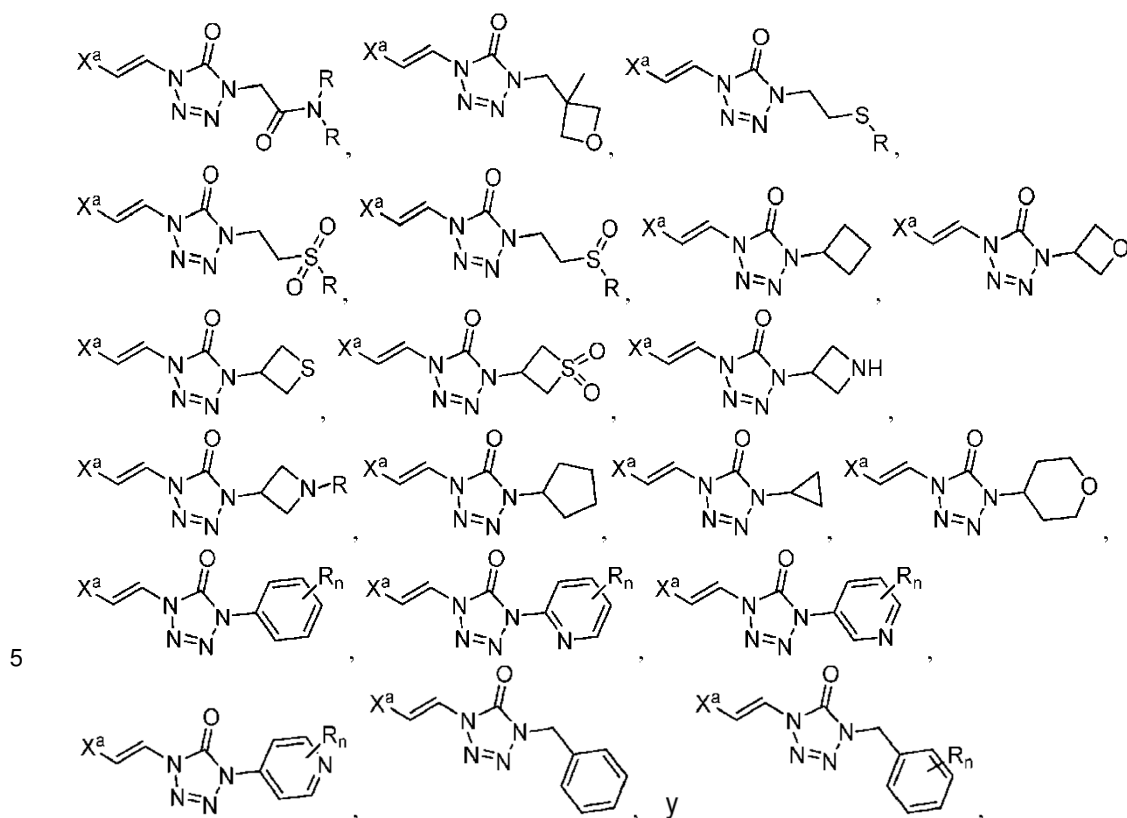
pueden incluir cadenas laterales encontradas en análogos de aminoácidos o aminoácidos no naturales. Las expresiones "análogo de aminoácido", "aminoácido no natural" y similares, se pueden usar indistintamente, e incluyen compuestos similares a aminoácidos que son similares en estructura y/o forma general a uno o más aminoácidos encontrados habitualmente en proteínas naturales. Los análogos de aminoácidos también incluyen aminoácidos naturales con cadenas laterales modificadas o cadenas principales. Los análogos de aminoácidos también incluyen análogos de aminoácidos con la misma estequiometría que en la forma D que se encuentra de forma natural, así como la forma L de los análogos de aminoácidos.

En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo, tal como alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R¹ es metilo. En ciertas realizaciones, R¹ es etilo. En ciertas realizaciones, R¹ es propilo. En ciertas realizaciones, R¹ es butilo. En ciertas realizaciones, R¹ es pentilo. En ciertas realizaciones, R¹ es hexilo. El alquilo C₁₋₆ puede ser no ramificado o ramificado. Por ejemplo, R¹ puede ser propilo, tal como n-propilo o iso-propilo. Por ejemplo, R¹ puede ser butilo, tal como n-butilo, sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo) o terc-butilo (1,1-dimetiletilo).

En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido, tal como alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es metilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es etilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es propilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es butilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es pentilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es hexilo sustituido. Los sustituyentes en R¹ incluyen, pero no se limitan a halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, carboxilo, éster de carboxilo, amino, amino sustituido, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con un hidroxilo. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con alcoxi o alcoxi sustituido, tal como un alcoxi C₁₋₆ o un alcoxi C₁₋₆ sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con amino o amino sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con carboxilo o éster de carboxilo. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con aminoacilo o acilamino. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con tioalcoxi o sulfonilo. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄ sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como, por ejemplo, heterociclilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈ sustituido, o heterociclilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ sustituido, o heterociclilo C₃₋₅ o heterociclilo C₃₋₅ sustituido, o heterociclilo C₃₋₄ o heterociclilo C₃₋₄ sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con arilo o arilo sustituido, tal como, por ejemplo, arilo C₃₋₆ o arilo C₃₋₆ sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como, por ejemplo, heteroarilo C₃₋₆ o heteroarilo C₃₋₆ sustituido. También están incluidas las combinaciones de los sustituyentes anteriores en R¹. Cualquiera de los grupos R¹ descritos en el presente documento puede estar incluido en los compuestos de fórmulas (1a) o (1b).

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (1a) tiene la estructura seleccionada de los siguientes:





en donde

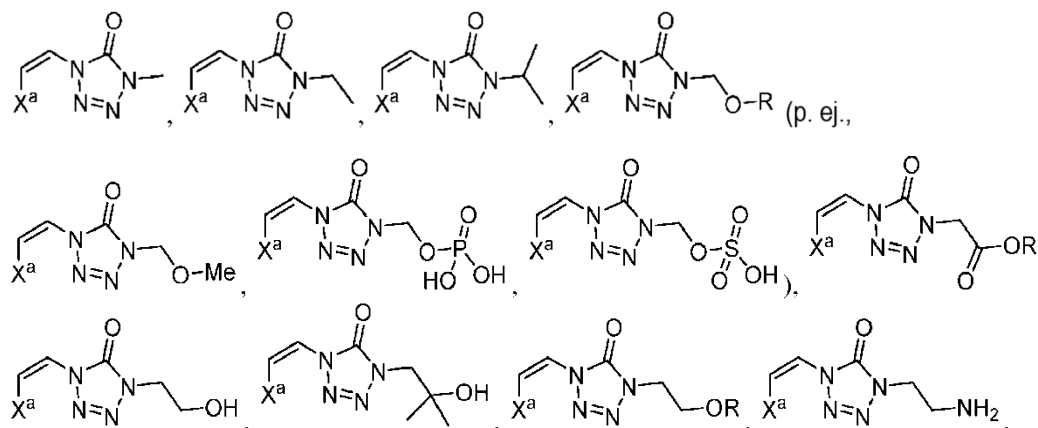
X^a es aminoácido como se ha descrito antes;

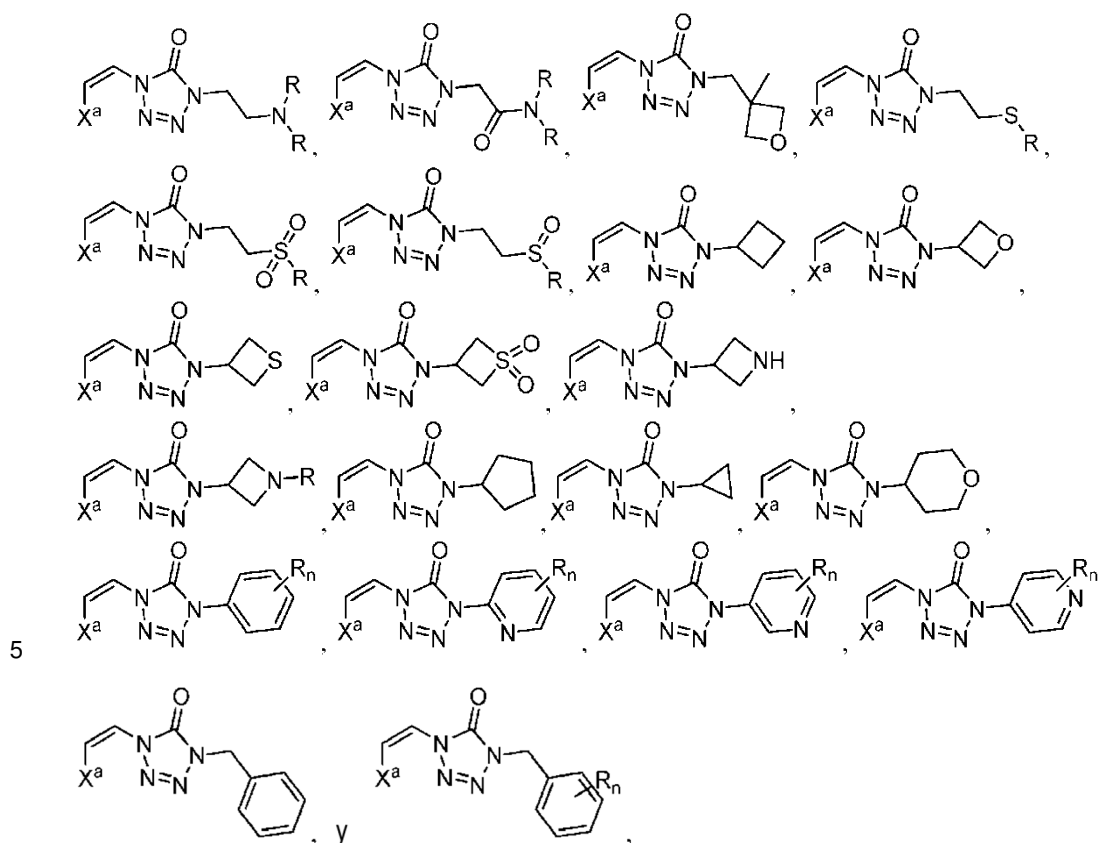
10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o una de sus sales o estereoisómeros.

15 Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (Ib) tiene la estructura seleccionada de las siguientes:





en donde

X^a es aminoacilo como se ha descrito antes;

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato; y

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

o una de sus sales o estereoisómeros.

15 En ciertas realizaciones, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R es alquilo o alquilo sustituido, tal como alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo) o alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, R es alquenilo o alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R es alquinilo o alquinilo sustituido. En ciertas realizaciones, R es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido. En ciertas realizaciones, R es heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como heterociclilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈ sustituido, o heterociclilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ sustituido, o heterociclilo C₃₋₅ o heterociclilo C₃₋₅ sustituido. En ciertas realizaciones, R es arilo o arilo sustituido, tal como arilo C₃₋₈ o arilo C₃₋₈ sustituido, o arilo C₃₋₆ o arilo C₃₋₆ sustituido (p. ej., fenilo o fenilo sustituido). En ciertas realizaciones, R es heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como heteroarilo C₃₋₈ o heteroarilo C₃₋₈ sustituido, o heteroarilo C₃₋₆ o heteroarilo C₃₋₆ sustituido. En algunas realizaciones, R es -P(O)(OH)₂ o una de sus sales y en otras realizaciones, R es -S(O)₂OH o una de sus sales.

20 En algunas realizaciones, el compuesto es un dímero. En estas realizaciones, R¹ es R¹⁵, donde R¹⁵ incluye un grupo conector y un segundo compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). Por "grupo conector" se entiende un resto que conecta dos o más restos entre sí a través de uno o más enlaces covalentes y átomos. En ciertas realizaciones, el grupo conector es un grupo alquilo conector, tal como grupo alquilo C₁₋₁₀ conector, o un grupo alquilo C₁₋₈ conector, o un grupo alquilo C₁₋₆ conector, o un grupo alquilo C₁₋₃ conector. En ciertas realizaciones, el grupo conector une un primer compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) a un segundo compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). En algunos casos, el primer compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tiene un extremo del grupo conector unido a la posición R¹, y el otro extremo del grupo conector está unido a la posición R¹ del segundo compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). En estas realizaciones, los dos compuestos de fórmulas (Ia) y/o (Ib) en el dímero están conectados entre sí en sus respectivas posiciones R¹ a través del grupo conector.

En ciertas realizaciones, el grupo conector tiene la estructura: $-(CH_2)_w-Z_x-(CH_2)_y-$, en donde

w es un número entero de 1 a 6;

x es 0 o 1;

y es 0 o un número entero de 1 a 6; y

5 Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$.

En ciertas realizaciones, w es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En ciertas realizaciones, x es 0 o 1. En ciertas realizaciones, x es 0, y por lo tanto Z no está presente. En ciertas realizaciones, x es 1, y por lo tanto Z está presente.

10 En ciertas realizaciones, y es 0 o un número entero de 1 a 6. En ciertas realizaciones, y es 0, y por lo tanto la parte $-(CH_2)_y-$ del grupo conector no está presente. En ciertas realizaciones, y es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

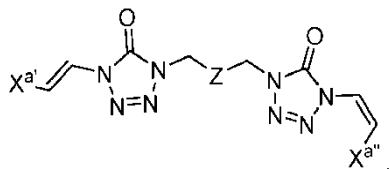
En ciertas realizaciones, Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$. En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, Z es NH. En ciertas realizaciones, Z es $-O-P(O)(OH)-O-$. En ciertas realizaciones, Z es S. En ciertas realizaciones, Z es S(O). En ciertas realizaciones, Z es SO_2 . En ciertas realizaciones, Z es $-O-S(O)_2-O-$.

15 En ciertas realizaciones, w es 1, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 3, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 4, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 5, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 6, x es 0 e y es 0.

20 En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es O. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es O. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es NH. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es NH. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es $-O-P(O)(OH)-O-$. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es $-O-P(O)(OH)-O-$. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es S. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es S. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es S(O). En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es S(O). En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es SO_2 . En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es SO_2 . En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es $-O-S(O)_2-O-$. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es $-O-S(O)_2-O-$.

25 En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es $-O-S(O)_2-O-$. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es $-O-S(O)_2-O-$.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



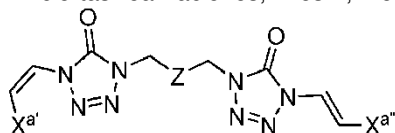
en donde

$X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

30 Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



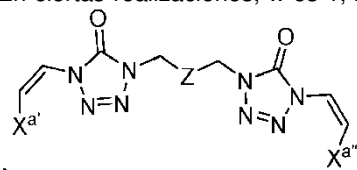
en donde

35 $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



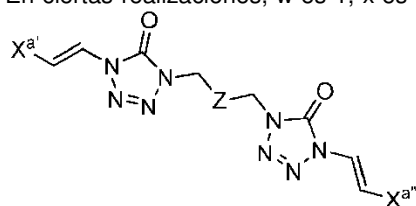
en donde

$X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

5 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



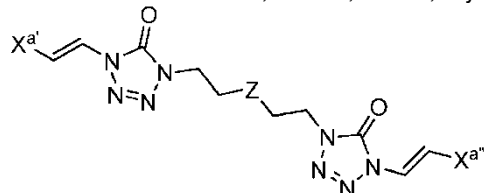
en donde

10 $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



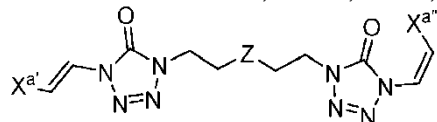
15 en donde

$X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



20

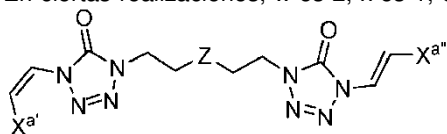
en donde

$X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



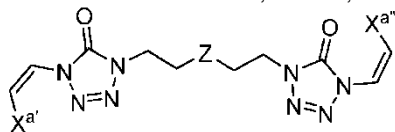
en donde

$X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

5 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

10 $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a ; y

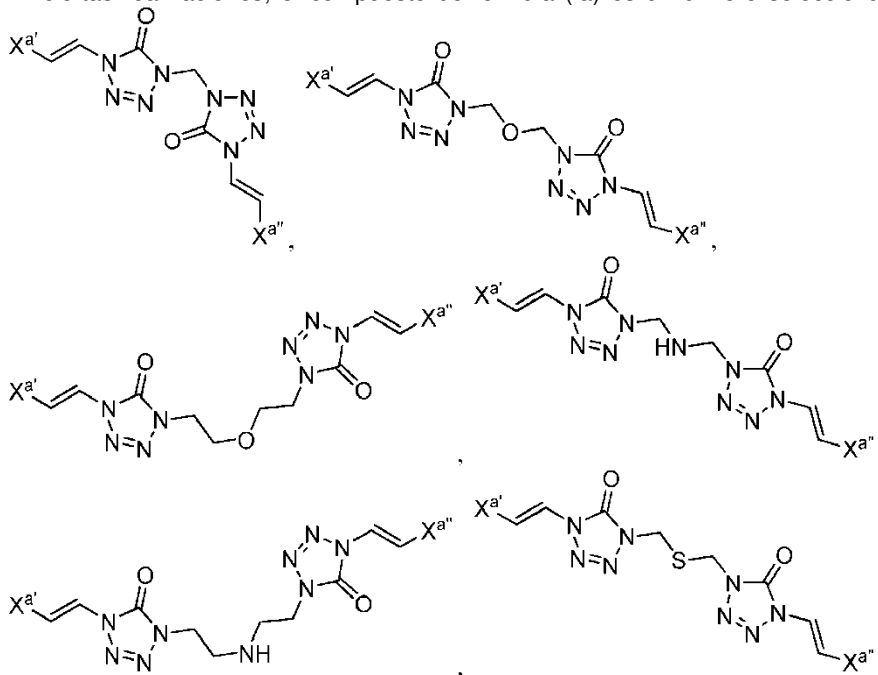
Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

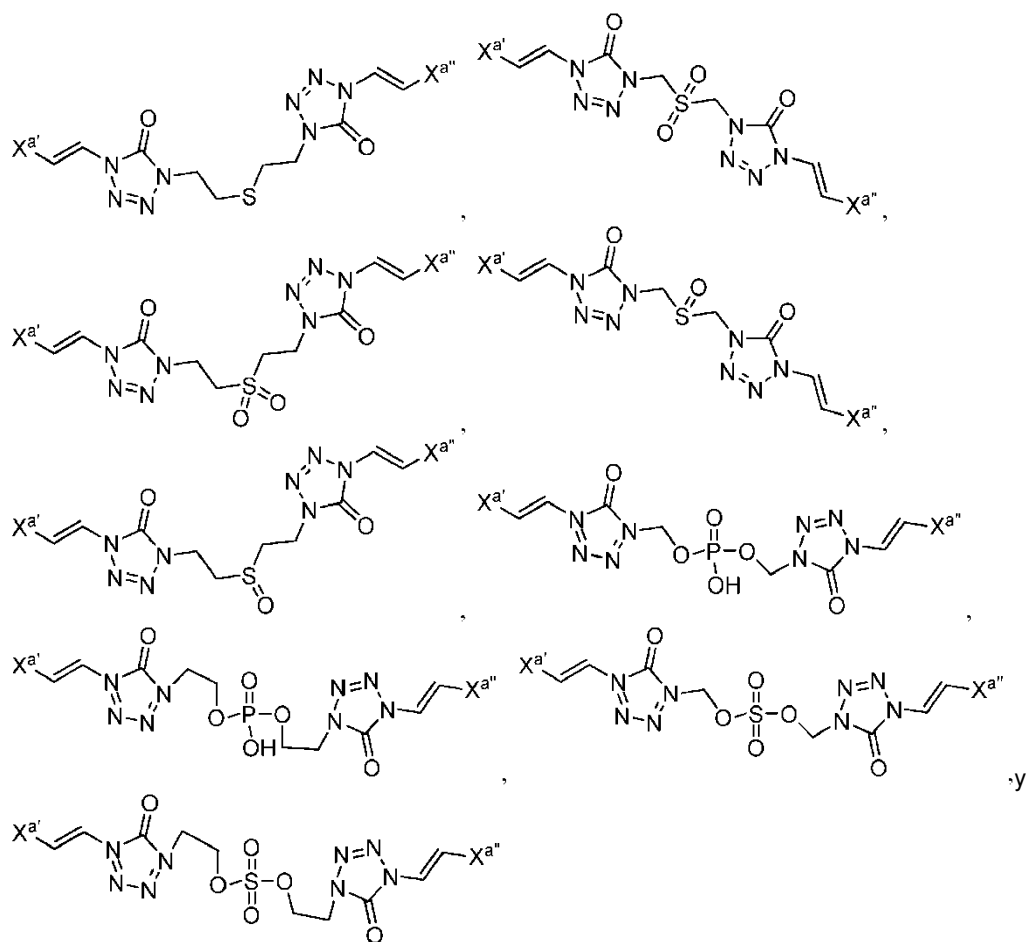
En ciertas realizaciones, $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son cada uno independientemente X^a como se ha descrito antes (p. ej., aminoácido). En ciertas realizaciones, $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son iguales. En ciertas realizaciones, $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son diferentes.

15 En ciertas realizaciones, Z es O, -O-P(O)(OH)-O-, NH, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-. En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, Z es NH. En ciertas realizaciones, Z es -O-P(O)(OH)-O-. En ciertas realizaciones, Z es S. En ciertas realizaciones, Z es S(O). En ciertas realizaciones, Z es SO₂. En ciertas realizaciones, Z es -O-S(O)₂-O-.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) es un dímero seleccionado de los siguientes compuestos:



20



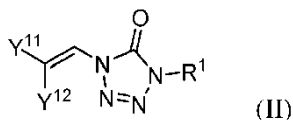
5

en donde $X^{a'}$ y $X^{a''}$ son como se han descrito antes, o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones donde el compuesto es un dímero, el compuesto puede ser un profármaco dímero. En estas realizaciones, el grupo conector que conecta los dos compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) en el dímero puede ser un grupo conector escindible. Por "escindible" se entiende que se pueden romper uno o más enlaces covalentes en el grupo conector. En algunos casos, la escisión del grupo conector en el dímero libera los restos de agente activo (p. ej., dos compuestos farmacéuticamente activos). Por ejemplo, un grupo conector escindible se puede escindir por hidrólisis de uno o más enlaces en el grupo conector que conecta el primer compuesto de fórmula (I) al segundo compuesto de fórmula (I) en el dímero. En algunas realizaciones, la escisión del grupo conector escindible puede ocurrir in vivo, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (p. ej., estómago, intestino delgado, intestino grueso, etc.) o un sitio deseado de acción del compuesto. En algunos casos, los compuestos que incluyen un grupo conector escindible pueden facilitar el suministro de las formas farmacéuticamente activas del compuesto en el sitio deseado de acción, o después de una cantidad de tiempo deseada después de la administración del dímero (p. ej., formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada, y similares).

Fórmula II

20 En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (II):



en donde bien Y^{11} es $-C(=O)-N-R^{21}R^{22}$ e Y^{12} es hidrógeno, o Y^{12} es $-C(=O)-N-R^{21}R^{22}$ e Y^{11} es hidrógeno;

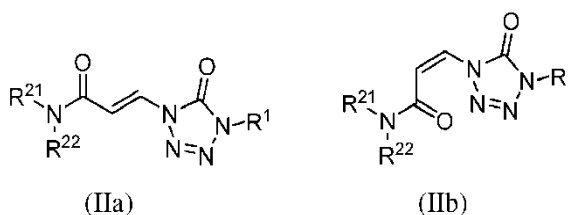
25 cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R^{15} , en donde R^{15} comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (II); y

5 cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

Fórmula (IIa) y (IIb)

10 Como se ha descrito antes, en algunas realizaciones de fórmula (I), bien Y¹¹ es -C(=O)-N-R²¹R²² e Y¹² es hidrógeno, o Y¹² es -C(=O)-N-R²¹R²² e Y¹¹ es hidrógeno. Por tanto, los compuestos de fórmula (II) se pueden representar por la fórmula (IIa) o fórmula (IIb):



en donde

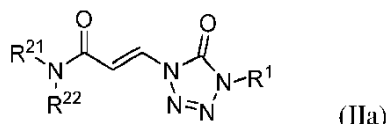
15 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb); y

20 cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

25 En algunas realizaciones de fórmulas (II), (IIa) o (IIb), el compuesto es un dímero, donde R¹ es R¹⁵. En algunos casos, R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmulas (IIa) o (IIb). En ciertas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico (p. ej., donde cada compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) tiene la misma estructura). En algunos casos de fórmula (IIa), R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa). En algunos casos de fórmula (IIb), R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIb). Por ejemplo, en algunos casos, un dímero simétrico puede incluir un compuesto de fórmula (IIa) conectado por un grupo conector a otro compuesto de fórmula (IIa) que tiene la misma estructura. En algunos casos, un dímero simétrico puede incluir un compuesto de fórmula (IIb) conectado por un grupo conector a otro compuesto de fórmula (IIb) que tiene la misma estructura. En otras realizaciones, el compuesto es un dímero asimétrico (p. ej., donde cada compuesto en el dímero tiene una estructura diferente). Por ejemplo, en algunos casos, un dímero asimétrico puede incluir un compuesto de fórmula (IIa) conectado por un grupo conector a un compuesto de fórmula (II) que tiene una estructura diferente del compuesto de fórmula (IIa) en el dímero. En algunos casos, un dímero asimétrico puede incluir un compuesto de fórmula (IIb) conectado por un grupo conector a un compuesto de fórmula (II) que tiene una estructura diferente del compuesto de fórmula (IIb) en el dímero.

35 En ciertas realizaciones de fórmula (II), el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa):



en donde

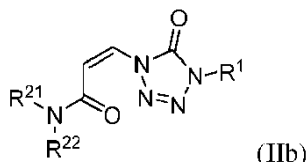
40 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵ en donde R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb); y

cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 5 En ciertas realizaciones de fórmula (II), el compuesto es un compuesto de fórmula (IIb):



en donde

- 10 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵ en donde R¹⁵ incluye un grupo conector y un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb); y

- 15 cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

- 20 En ciertas realizaciones de fórmulas (II), (IIa) o (IIb), R²¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R²¹ es alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, R²¹ puede ser alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₅, o alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₂. En algunos casos, R²¹ es metilo. En ciertas realizaciones, R²¹ es alquenilo o alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es alquinilo o alquinilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es arilo o arilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

- 30 En ciertas realizaciones de fórmulas (II), (IIa) o (IIb), R²² se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R²² es alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, R²² puede ser alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₅, o alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₂. En algunos casos, R²² es metilo. En ciertas realizaciones, R²² es alquenilo o alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es alquinilo o alquinilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es arilo o arilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²² es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

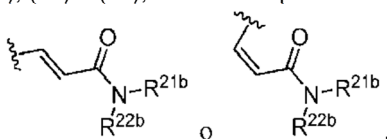
En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² son iguales. Por ejemplo, en realizaciones donde R²¹ y R²² son iguales, R²¹ puede ser metilo y R²² puede ser metilo. En otras realizaciones, R²¹ y R²² son diferentes.

- 40 En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. Por ejemplo, R²¹ y R²² pueden estar unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo. En algunos casos, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo, donde el nitrógeno del pirrolidinilo está unido al -C(O)- adyacente (es decir, un sustituyente pirrolidin-1-ilo). En ciertas realizaciones, R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido.

- 50 En ciertas realizaciones, R¹ es como se ha descrito antes en relación con los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵ (p. ej., como se describe en el presente documento).

En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo o alquilo sustituido. Por ejemplo, R¹ puede ser alquilo, tal como alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₅, o alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₂. En algunos casos, R¹ es metilo. En ciertas realizaciones, R¹ es alquenilo o alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es alquinilo o alquinilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclopentilo o ciclopentilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclobutilo o ciclobutilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es ciclopropilo o ciclopropilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es arilo o arilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es fenilo o fenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es piridilo o piridilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es un 2-piridilo, un 3-piridilo o 4-piridilo. En ciertas realizaciones, R¹ es un 2-piridilo sustituido, un 3-piridilo sustituido o un 4-piridilo sustituido.

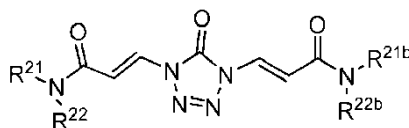
En ciertas realizaciones de fórmulas (II), (IIa) o (IIb), R¹ es un alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R¹ es:



en donde cada R^{21b} y R^{22b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R²¹ y R²² son como se han descrito antes;

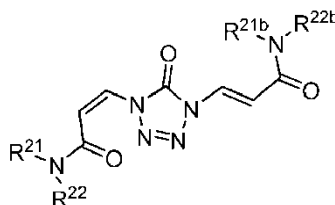
R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes; y

R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R²¹ y R²² son como se han descrito antes;

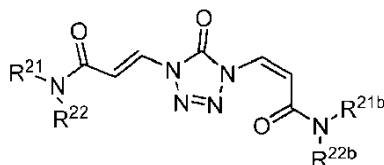
R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes; y

R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

5 R^{21} y R^{22} son como se han descrito antes;

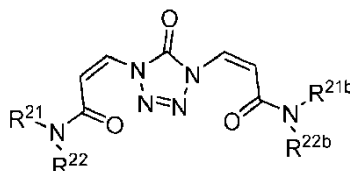
R^{21b} es independientemente R^{21} como se ha descrito antes; y

R^{22b} es independientemente R^{22} como se ha descrito antes;

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

10 o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R^{21} y R^{22} son como se han descrito antes;

15 R^{21b} es independientemente R^{21} como se ha descrito antes; y

R^{22b} es independientemente R^{22} como se ha descrito antes;

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

o una de sus sales o estereoisómeros.

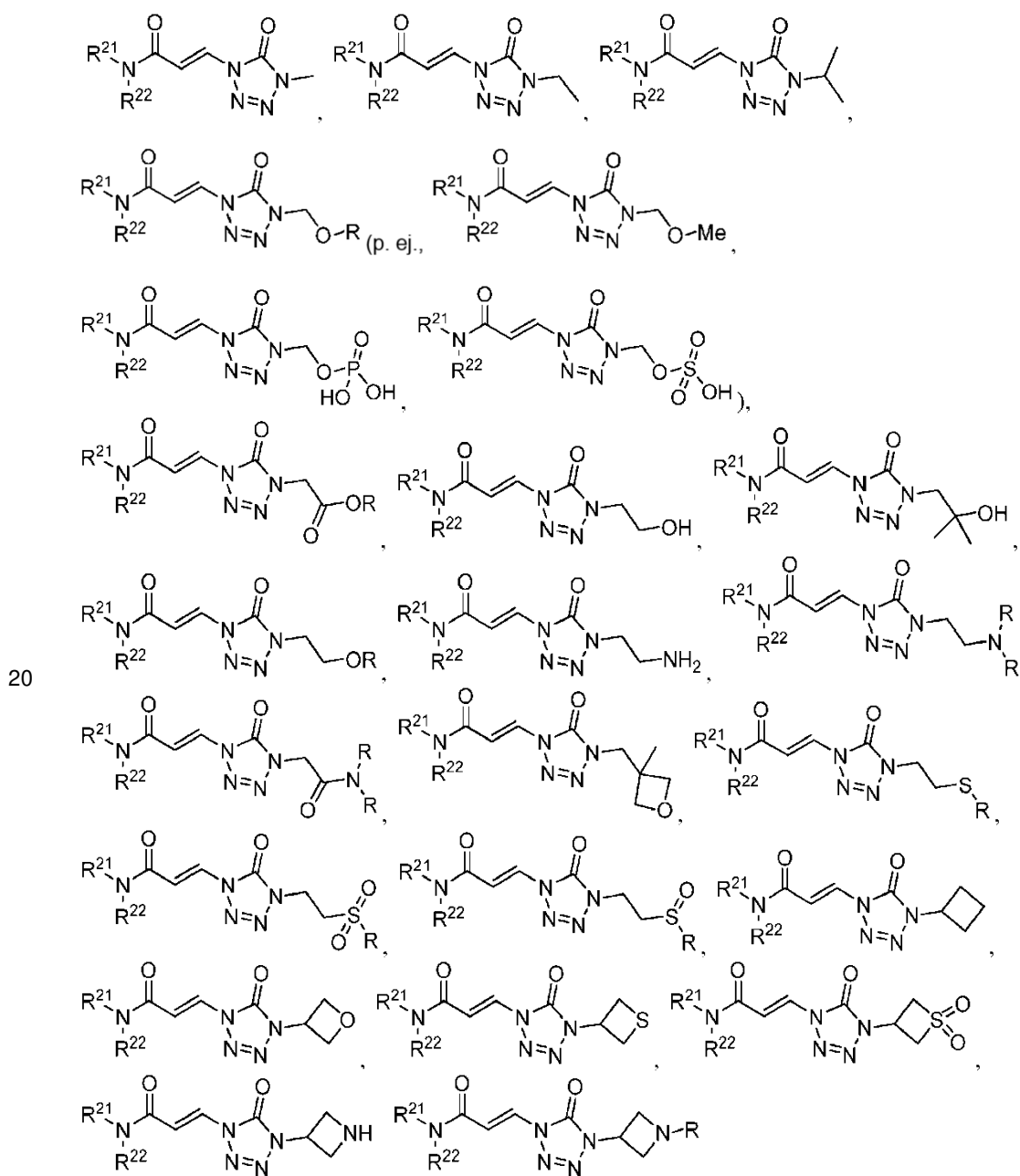
20 En ciertas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico, donde R^{21} y R^{22} son iguales a R^{21b} y R^{22b} , respectivamente. En algunos casos, el compuesto es un dímero asimétrico, donde uno o ambos de R^{21} y R^{22} es diferente de R^{21b} y R^{22b} , respectivamente.

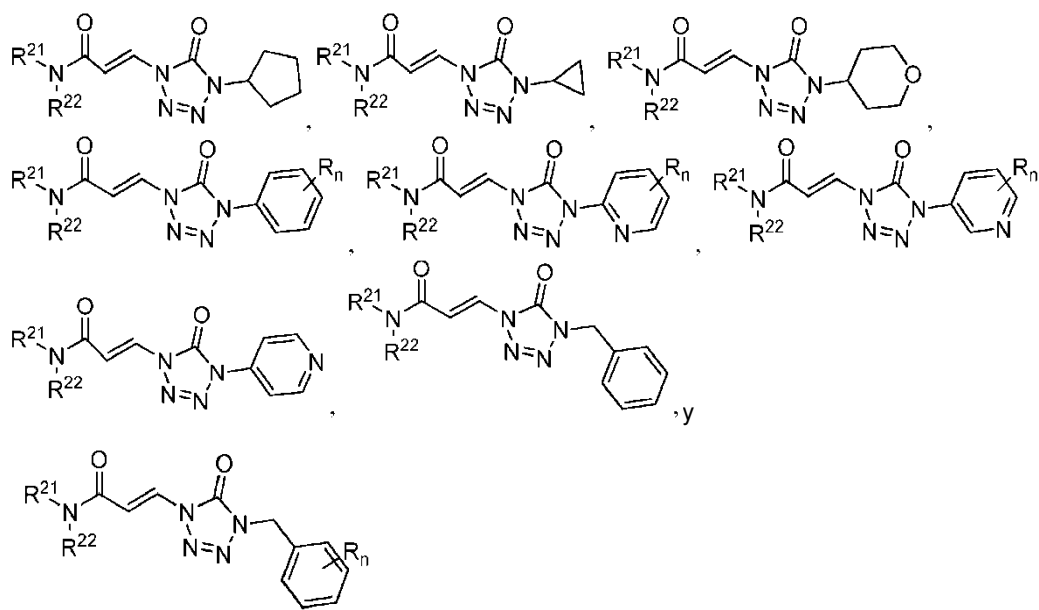
En ciertas realizaciones de fórmulas (II), (IIa) o (IIb), R^1 es alquilo, tal como alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^1 es metilo. En ciertas realizaciones, R^1 es etilo. En ciertas realizaciones, R^1 es propilo. En ciertas realizaciones, R^1 es butilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pentilo. En ciertas realizaciones, R^1 es hexilo. El alquilo C_{1-6} puede ser no ramificado o ramificado. Por ejemplo, R^1 puede ser propilo, tal como n-propilo o iso-propilo. Por ejemplo, R^1 puede ser butilo, tal como n-butilo, sec-butilo (1-metilpropil), iso-butilo (2-metilpropil) o terc-butilo (1,1-dimetiletilo).

En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo sustituido, tal como sustituido alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^1 es metilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es etilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es propilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es butilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es pentilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es hexilo sustituido. Los sustituyentes en R^1 incluyen, pero no se limitan a halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, carboxilo, éster de carboxilo, amino, amino sustituido, acilo, aminoacilo, acilamino, tioalcoxi, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C_{1-6} sustituido), sustituido con un hidroxilo. En algunos casos, R^1 es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C_{1-6} sustituido), sustituido con alcoxi o alcoxi sustituido, tal como un alcoxi C_{1-6} o un alcoxi C_{1-6} sustituido. En algunos casos, R^1 es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C_{1-6} sustituido), sustituido con amino o amino sustituido. En algunos casos, R^1 es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C_{1-6} sustituido), sustituido con carboxilo o éster de carboxilo. En algunos casos, R^1 es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C_{1-6} sustituido), sustituido con aminoacilo o acilamino (p. ej., $-\text{CON}(\text{R})_2$, en donde cada R es independientemente hidrógeno, un alquilo

5 C₁₋₆ o un alquilo C₁₋₆ sustituido). En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con tioalcoxi o sulfonilo. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄ sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como, por ejemplo, heterociclilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈ sustituido, o heterociclilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ sustituido, o heterociclilo C₃₋₅ o heterociclilo C₃₋₅ sustituido, o heterociclilo C₃₋₄ o heterociclilo C₃₋₄ sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con arilo o arilo sustituido, tal como, por ejemplo, arilo C₃₋₆ o arilo C₃₋₆ sustituido, tal como fenilo o fenilo sustituido. En algunos casos, R¹ es un alquilo sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₆ sustituido), sustituido con heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como, por ejemplo, heteroarilo C₃₋₆ o heteroarilo C₃₋₆ sustituido. También están incluidas las combinaciones de los sustituyentes anteriores en R¹.

10 Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (IIa) tiene una estructura seleccionada de las siguientes:





5 en donde

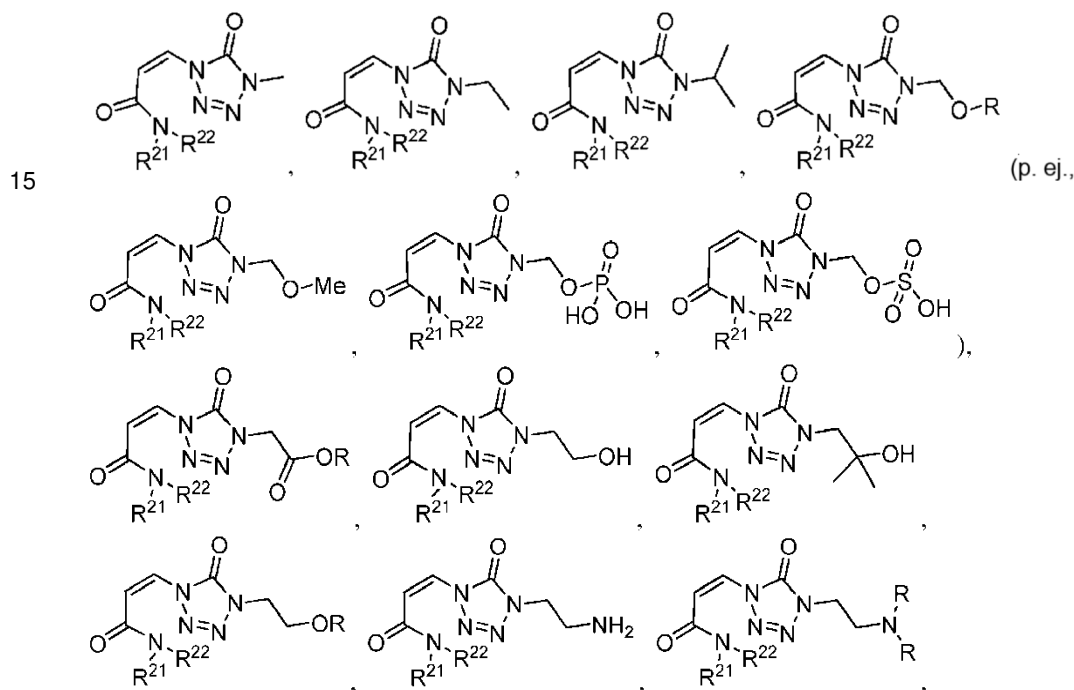
R²¹ y R²² son como se ha descrito antes;

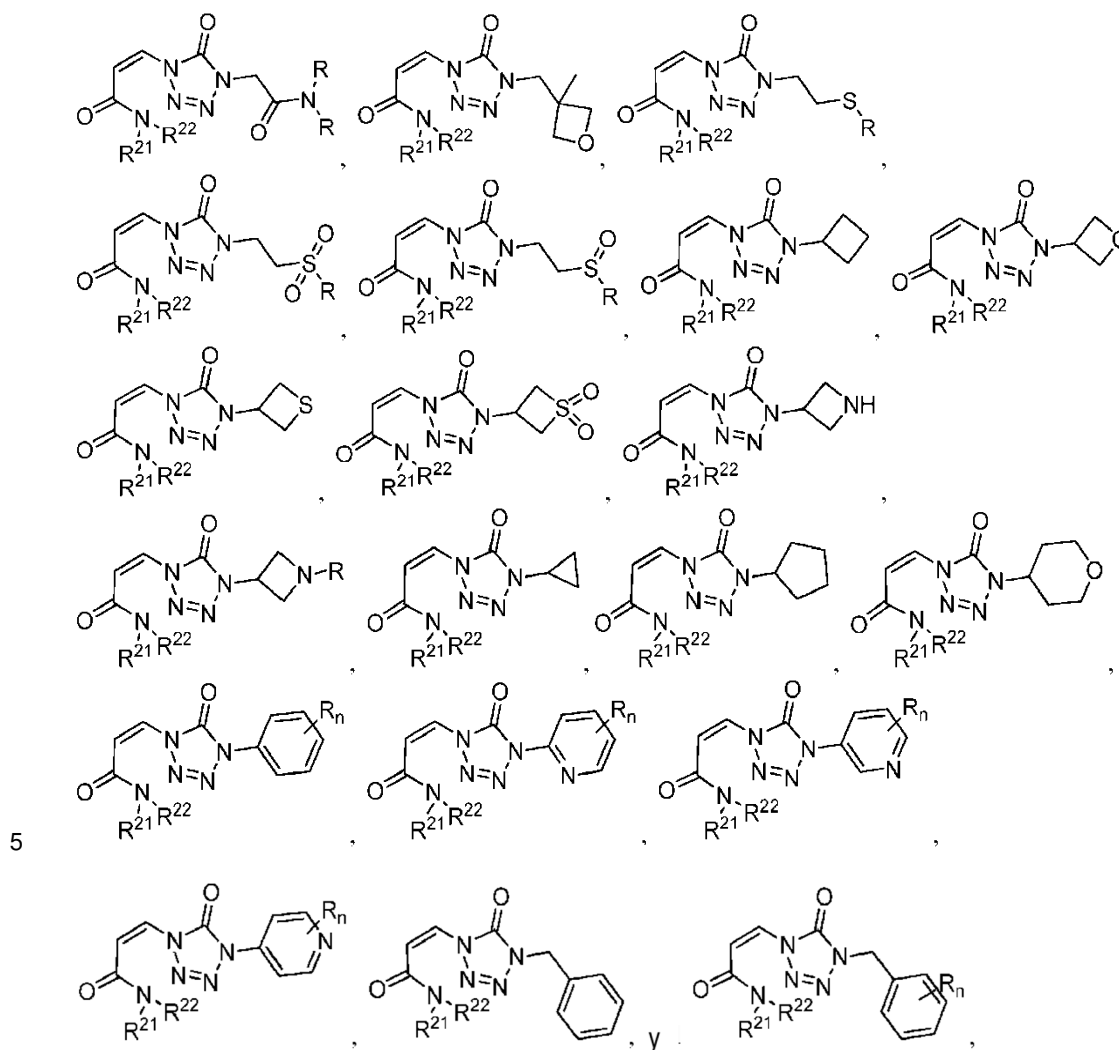
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, de modo que el compuesto de fórmula (IIb) tiene una estructura seleccionada de las siguientes:





en donde

R²¹ y R²² son como se han descrito antes;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, sulfoxi y fosfato,

o una de sus sales o estereoisómeros.

15 En ciertas realizaciones, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R es alquilo o alquilo sustituido, tal como alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, o hexilo) o alquilo C₁₋₆ sustituido. En ciertas realizaciones, R es alquenilo o alquenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R es alquinilo o alquinilo sustituido. En ciertas realizaciones, R es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, o cicloalquilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido. En ciertas realizaciones, R es heterociclilo o heterociclilo sustituido, tal como heterociclilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈ sustituido, o heterociclilo C₃₋₆ o heterociclilo C₃₋₆ sustituido, o heterociclilo C₃₋₅ o heterociclilo C₃₋₅ sustituido. En ciertas realizaciones, R es arilo o arilo sustituido, tal como arilo C₃₋₈ o arilo C₃₋₈ sustituido, o arilo C₃₋₆ o arilo C₃₋₆ sustituido (p. ej., fenilo o fenilo sustituido). En ciertas realizaciones, R es heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como heteroarilo C₃₋₈ o heteroarilo C₃₋₈ sustituido, o heteroarilo C₃₋₆ o heteroarilo C₃₋₆ sustituido. En realizaciones particulares, R es -P(O)(OH)₂ o una de sus sales, y en otras realizaciones, R es -S(O)₂OH o una de sus sales.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en forma de profármaco. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (p. ej., un fármaco) que sufre una

transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el compuesto activo. Los profármacos pueden ser, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se conviertan en el fármaco activo. Los profármacos se pueden obtener enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que es en parte necesario para la actividad con un progrupo para formar un pro-resto que experimenta una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por lo tanto el fármaco activo. La escisión del pro-resto puede proceder de forma espontánea, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido, o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o se puede suministrar de manera exógena. En ciertos casos, los compuestos que incluyen un progrupo pueden facilitar un aumento en la permeabilidad gastrointestinal, un aumento en la absorción gastrointestinal y/o un aumento en la solubilidad del compuesto. En ciertos casos, los compuestos que incluyen un progrupo pueden facilitar la eliminación del progrupo en un sitio de acción deseado para la forma farmacéuticamente activa del compuesto, o después de una cantidad de tiempo deseada después de la administración del compuesto (p. ej., formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada, y similares). Se puede usar una amplia variedad de progrupos, así como los pro-restos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un pro-resto sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un pro-resto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un pro-resto éster (incluyendo ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar in vivo para proporcionar el grupo carboxilo. Los ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos pro-restos serán evidentes para los expertos en la técnica. También se describen realizaciones de progrupos de acuerdo con la presente descripción con más detalle más adelante.

En algunas realizaciones, el compuesto es un dímero. En estas realizaciones, R^1 es R^{15} , donde R^{15} incluye un grupo conector y un segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En ciertas realizaciones, el grupo conector es un grupo alquilo conector, tal como un grupo alquilo C_{1-10} conector, o un grupo alquilo C_{1-8} conector, o un grupo alquilo C_{1-6} conector, o un grupo alquilo C_{1-3} conector. En ciertas realizaciones, el grupo conector une un primer compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) a un segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En algunos casos, el primer compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) tiene un extremo del grupo conector unido a la posición R^1 , y el otro extremo del grupo conector está unido a la posición R^1 del segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb). En estas realizaciones, los dos compuestos de fórmulas (IIa) y/o (IIb) en el dímero están conectados entre sí en sus respectivas posiciones R^1 a través del grupo conector. En ciertas realizaciones, el compuesto es un dímero simétrico. En algunos casos, el compuesto es un dímero asimétrico. En ciertas realizaciones, dos compuestos de fórmula (IIa) están conectados entre sí en el dímero en sus respectivas posiciones R^1 a través del grupo conector. En ciertas realizaciones, dos compuestos de fórmula (IIb) están conectados entre sí en el dímero en sus respectivas posiciones R^1 a través del grupo conector.

En ciertas realizaciones, el grupo conector tiene la estructura: $-(CH_2)_w-Z_x-(CH_2)_y-$, en donde

w es un número entero de 1 a 6;

x es 0 o 1;

y es 0 o un número entero de 1 a 6; y

Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$.

En ciertas realizaciones, w es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En ciertas realizaciones, x es 0 o 1. En ciertas realizaciones, x es 0, y por lo tanto Z no está presente. En ciertas realizaciones, x es 1, y por lo tanto Z está presente.

En ciertas realizaciones, y es 0 o un número entero de 1 a 6. En ciertas realizaciones, y es 0, y por lo tanto la parte $-(CH_2)_y-$ del grupo conector no está presente. En ciertas realizaciones, y es un número entero de 1 a 6, tal como 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En ciertas realizaciones, Z es O, NH, $-O-P(O)(OH)-O-$, S, S(O), SO_2 o $-O-S(O)_2-O-$. En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, Z es NH. En ciertas realizaciones, Z es $-O-P(O)(OH)-O-$. En ciertas realizaciones, Z es S. En ciertas realizaciones, Z es S(O). En ciertas realizaciones, Z es SO_2 . En ciertas realizaciones, Z es $-O-S(O)_2-O-$.

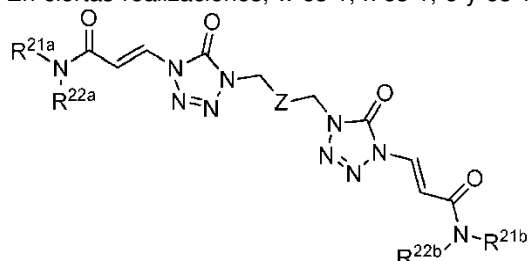
En ciertas realizaciones, w es 1, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 3, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 4, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 5, x es 0 e y es 0. En ciertas realizaciones, w es 6, x es 0 e y es 0.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es O. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es O. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es NH. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es NH. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es $-O-P(O)(OH)-O-$. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z

es -O-P(O)(OH)-O-. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es S. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es S. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es S(O). En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es S(O). En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es SO₂. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es SO₂. En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, y es 1 y Z es -O-S(O)₂-O-. En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, y es 2 y Z es -O-S(O)₂-O-.

5

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

10 R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21a} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

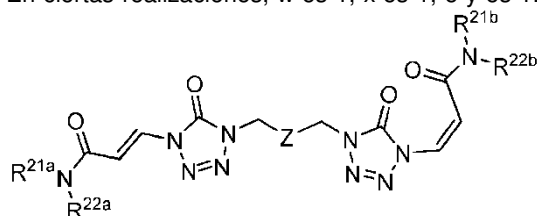
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes;

15 y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



20

en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

25 y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

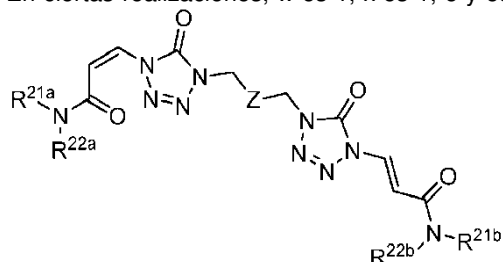
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

30 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

5 R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

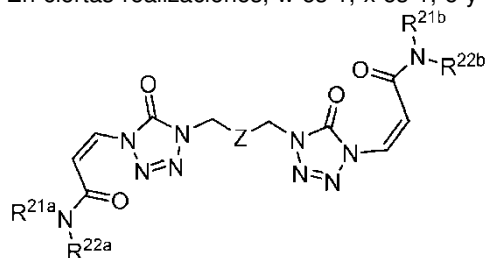
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

10 y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 1, x es 1, e y es 1. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



15

en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

20 y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

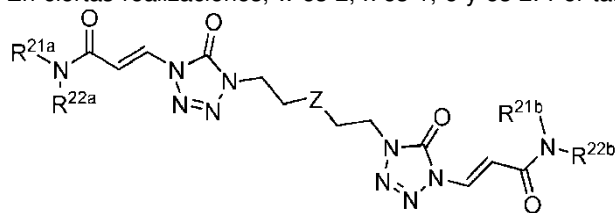
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

25 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

5 R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

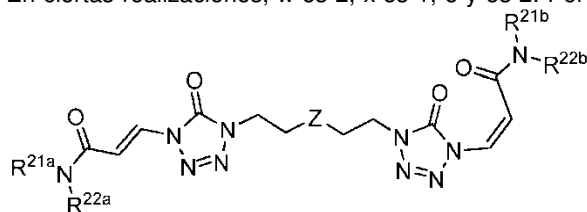
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

10 y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



15

en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

20 y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

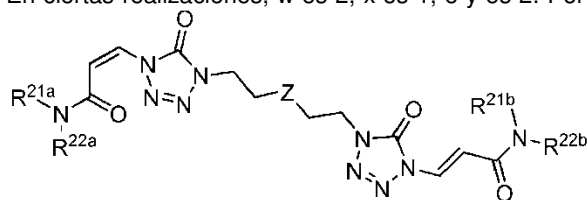
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

25 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

5 R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

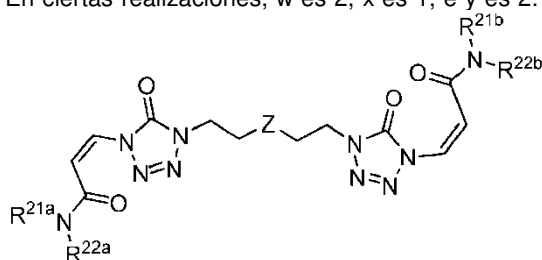
R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

10 o una de sus sales o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, w es 2, x es 1, e y es 2. Por tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

15 R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

20 y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O) SO₂ o -O-S(O)₂-O-,

o una de sus sales o estereoisómeros.

25 En ciertas realizaciones, R^{21a} y R^{22a} son iguales. Por ejemplo, en realizaciones donde R^{21a} y R^{22a} son iguales, R^{21a} puede ser metilo y R^{22a} puede ser metilo. En otras realizaciones, R^{21a} y R^{22a} son diferentes.

30 En ciertas realizaciones, R^{21a} y R^{22a} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^{21a} y R^{22a} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. Por ejemplo, R^{21a} y R^{22a} pueden estar unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo. En algunos casos, R^{21a} y R^{22a} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo, donde el nitrógeno del pirrolidinilo está unido al -C(O)- adyacente (es decir, un sustituyente pirrolidin-1-ilo). En ciertas realizaciones, R^{21a} y R^{22a} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido.

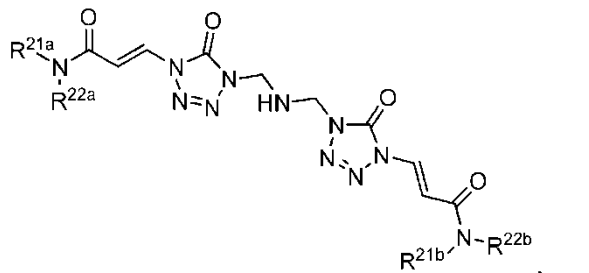
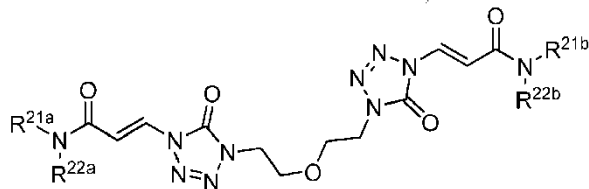
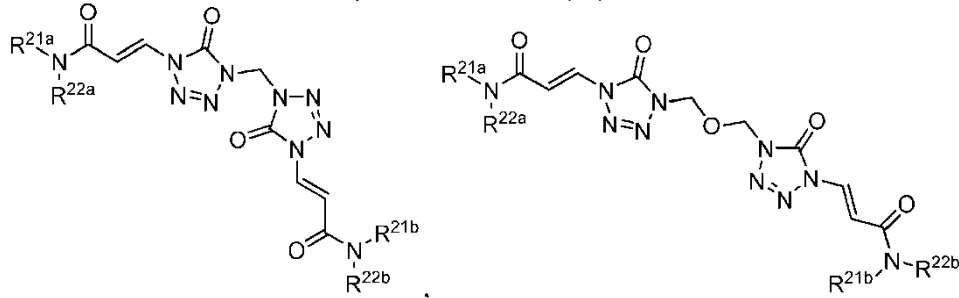
35 En ciertas realizaciones, R^{21b} y R^{22b} son iguales. Por ejemplo, en realizaciones donde R^{21b} y R^{22b} son iguales, R^{21b} puede ser metilo y R^{22b} puede ser metilo. En otras realizaciones, R^{21b} y R^{22b} son diferentes.

40 En ciertas realizaciones, R^{21b} y R^{22b} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^{21b} y R^{22b} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. Por ejemplo, R^{21b} y R^{22b} pueden estar unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo. En algunos casos, R^{21b} y R^{22b} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un

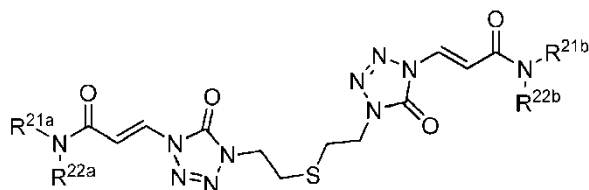
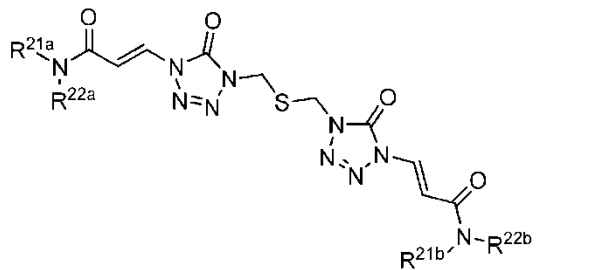
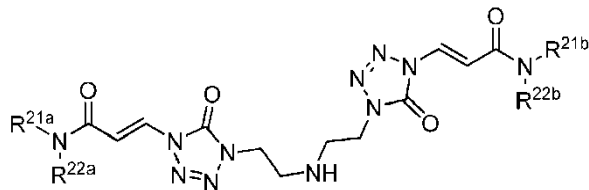
pirrolidinilo, donde el nitrógeno del pirrolidinilo está unido al -C(O)- adyacente (es decir, un sustituyente pirrolidin-1-ilo). En ciertas realizaciones, R^{21b} y R^{22b} están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido.

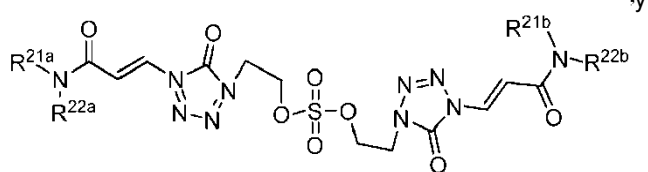
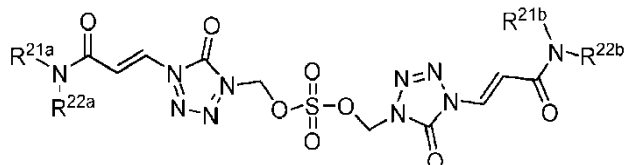
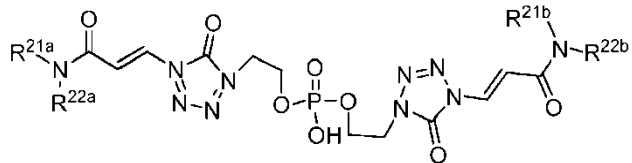
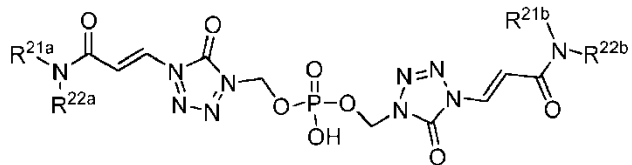
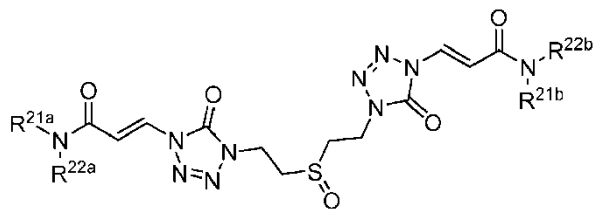
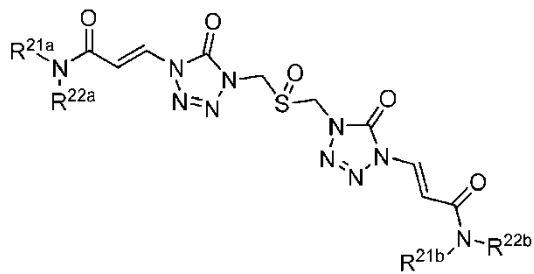
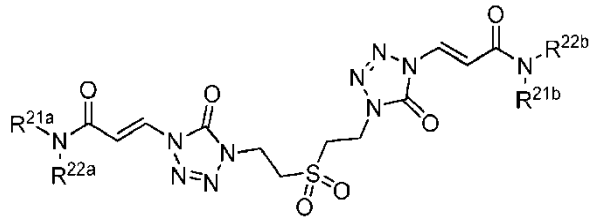
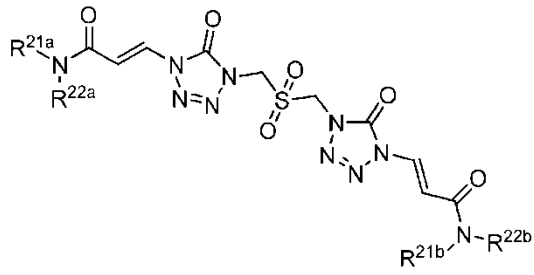
5 En ciertas realizaciones, Z es O, -O-P(O)(OH)-O-, NH, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-. En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, Z es NH. En ciertas realizaciones, Z es -O-P(O)(OH)-O-. En ciertas realizaciones, Z es S. En ciertas realizaciones, Z es S(O). En ciertas realizaciones, Z es SO₂. En ciertas realizaciones, Z es -O-S(O)₂-O-.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (IIa) es un dímero seleccionado de los siguientes compuestos:



10





en donde

R^{21a} es R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22a} es R²² como se ha descrito antes;

y donde R^{21a} y R^{22a} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

5 R^{21b} es independientemente R²¹ como se ha descrito antes;

R^{22b} es independientemente R²² como se ha descrito antes; y

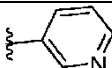
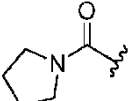
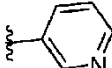
y donde R^{21b} y R^{22b} están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

10 En ciertas realizaciones, el grupo conector que conecta los dos compuestos de fórmula (II) en un dímero puede ser un grupo conector escindible. En algunos casos, la escisión del grupo conector en el dímero libera los restos de agente activo (p. ej., dos compuestos farmacéuticamente activos). Por ejemplo, un grupo conector escindible se puede escindir por hidrólisis de uno o más enlaces en el grupo conector que conecta el primer compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) al segundo compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) en el dímero. En algunas realizaciones, la escisión del grupo conector escindible puede ocurrir in vivo, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (p. ej., estómago, intestino delgado, intestino grueso, etc.) o un sitio deseado de acción del compuesto. En algunos casos, los compuestos que incluyen un grupo conector escindible pueden facilitar el suministro de las formas farmacéuticamente activas del compuesto en el sitio deseado de acción, o después de una cantidad de tiempo deseada después de la administración del dímero (p. ej., formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada, y similares).

20 Se muestran realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa) y (IIb) en la siguiente tabla.

Tabla 1

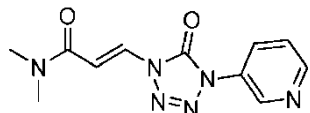
Compuesto	X ^a	R ¹
1	-C(O)N(CH ₃) ₂	
2		

Los compuestos particulares descritos en el presente documento o sus sales o estereoisómeros incluyen:

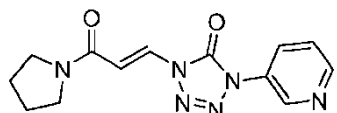
Compuesto 1: (E)-N,N-dimetil-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilamida; y

25 Compuesto 2: (E)-1-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-4-(piridin-3-il)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona.

En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Por lo tanto, los compuestos descritos se pueden enriquecer en uno o más de esos isótopos con respecto a la abundancia natural de dicho isótopo. A modo de ejemplo, el deuterio (^2H ; D) tiene una abundancia natural de aproximadamente 0,015%. Por consiguiente, por aproximadamente cada 6.500 átomos de hidrógeno que se encuentran en la naturaleza, solo hay un átomo de deuterio. Están específicamente contemplados en el presente documento compuestos enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por lo tanto, los compuestos de la descripción que contienen deuterio tienen deuterio en una o más posiciones (según sea el caso) en una abundancia mayor de 0,015%. En algunas realizaciones, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más) átomos de hidrógeno de un grupo R^1 de uno cualquiera de los compuestos objeto descritos en el presente documento son sustituidos por un deuterio.

Composiciones farmacéuticas

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito también se describen en el presente documento. Por ejemplo, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica que incluye un compuesto objeto se puede administrar a un paciente sola o en combinación con otros agentes activos suplementarios. Por ejemplo, uno o más compuestos según la fórmula I o fórmula II se pueden administrar a un paciente con o sin agentes activos complementarios. A modo de ejemplo, los agentes activos complementarios incluyen fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo y sus sales. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar usando cualquiera de una variedad de procedimientos, que incluyen, pero no se limitan a, mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, liofilización y similares. La composición farmacéutica puede tener cualquiera de una variedad de formas que incluyen, pero no se limitan a, una solución estéril, suspensión, emulsión, dispersión secada por atomización, liofilizado, comprimido, microcomprimidos, píldora, pelet, cápsula, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma farmacéutica adecuada para la administración.

Un compuesto objeto se puede administrar a un sujeto usando cualquier medio conveniente capaz de dar como resultado la reducción deseada en la enfermedad o síntoma. Por lo tanto, un compuesto objeto se puede incorporar en una variedad de formulaciones para administración terapéutica. Más en particular, un compuesto objeto se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante la combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados, y se puede formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, aerosoles y similares.

Las formulaciones para composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, por E.W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19ª edición, 1995, que describe ejemplos de formulaciones (y sus componentes) adecuadas para la administración farmacéutica de los compuestos descritos. Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de los compuestos objeto se pueden formular para usar en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una composición farmacéutica descrita pueden depender, por ejemplo, del modo de administración y/o del sitio del sujeto que se va a tratar. En algunas realizaciones, las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable además de al menos un principio activo, tal como un compuesto objeto. En otras realizaciones, otros agentes medicinales o farmacéuticos, por ejemplo, con efectos similares, relacionados o complementarios sobre la enfermedad o afección a tratar también se pueden incluir como principios activos en una composición farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones descritos pueden depender del modo particular de administración que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales pueden incluir fluidos inyectables, tales como, pero no limitados a fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. Para composiciones sólidas (p. ej., formas de polvo, píldora, comprimido o cápsula), los vehículos sólidos no tóxicos pueden incluir, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón o estearato de magnesio. Además de los vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas para administrar pueden contener opcionalmente cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas (p. ej., excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponadores de pH y similares; por ejemplo, acetato de sodio o monolaurato de sorbitán. Otros ejemplos de excipientes incluyen solubilizantes no iónicos, tales como Cremophor, o proteínas, tales como seroalbúmina humana o preparaciones de plasma.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3)

- celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua (p. ej. agua exenta de pirógenos); (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.
- 10 Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden formular como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales se pueden obtener a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos adecuados son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico y ácido fosfórico. Ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos adecuados son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metilsulfónico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido asparágico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, combinaciones de los mismos y similares.
- 15 En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable incluye ácido fórmico. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas de una forma de ácido libre de compuestos de acuerdo con la fórmula I o fórmula II. Dichas sales se obtienen a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, combinaciones de las mismas y similares. Ejemplos de sales son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos descritos presentes se pueden obtener a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, 2-amino-2-hidroxi-1-propano-1,3-diol (sal "Tris"), dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, combinaciones de las mismas y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables se describen adicionalmente en S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19 y Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995.
- 20 Un compuesto objeto se puede usar solo o en combinación con aditivos adecuados para hacer comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes de tamponamiento, agentes humectantes, conservantes y agentes aromatizantes. Dichas preparaciones se pueden usar para administración oral.
- 25 Un compuesto objeto se puede formular en preparaciones para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácido alifático sintético, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. La preparación también se puede emulsionar o encapsular el principio activo en vehículos liposomas. Las formulaciones adecuadas para inyección se pueden administrar por vía intravítrea, intraocular, intramuscular, subcutánea, sublingual u otra vía de administración, p. ej., inyección en el tejido de las encías u otro tejido oral. Dichas formulaciones también son adecuadas para la administración tópica.
- 30 En algunas realizaciones, un compuesto objeto se puede suministrar por un sistema de suministro continuo. La expresión "sistema de suministro continuo" se usa indistintamente en el presente documento con "sistema de suministro controlado" y abarca dispositivos de suministro continuo (p. ej., controlado) (p. ej., bombas) en combinación con catéteres, dispositivos de inyección y similares, una amplia variedad de los cuales son conocido en la técnica.
- 35 Un compuesto objeto se puede usar en formulación de aerosol para ser administrado por inhalación. Un compuesto objeto se puede formular en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.
- 40 Además, un compuesto objeto se puede convertir en supositorios mezclando con una variedad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Un compuesto objeto se puede administrar por vía rectal a través de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carbowaxes y polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, pero son sustancialmente sólidos a temperatura ambiente.

La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto objeto calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para un compuesto objeto dependen del compuesto particular usado y del efecto que se va a lograr, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el hospedante.

La forma farmacéutica de una composición farmacéutica descrita se puede determinar por el modo de administración elegido. Por ejemplo, además de fluidos inyectables, se pueden usar formas farmacéuticas tópicas u orales. Las preparaciones tópicas pueden incluir gotas para los ojos, pomadas, aerosoles y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (p. ej., jarabes, soluciones o suspensiones) o sólidas (p. ej., polvos, píldoras, comprimidos o cápsulas). Los métodos para preparar dichas formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la técnica.

Ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto objeto se pueden formular en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración individual de dosificaciones precisas. La cantidad de principio activo administrado puede depender del sujeto que se va a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y es conocido por los expertos en la técnica. En ciertos casos, la formulación que se va a administrar contiene una cantidad de los compuestos descritos en el presente documento en una cantidad eficaz para lograr el efecto deseado en el sujeto que se está tratando.

Cada compuesto terapéutico puede estar independientemente en cualquier forma farmacéutica, como las descritas en el presente documento, y también se puede administrar de diversas maneras, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos se pueden formular juntos, en una sola unidad de dosificación (es decir, combinados entre sí en una forma tal como cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto combinado. Alternativamente, cuando no se formulan juntos en una sola unidad de dosificación, se puede administrar un compuesto objeto individual al mismo tiempo que otro compuesto terapéutico o secuencialmente, en cualquier orden de los mismos.

Un compuesto descrito se puede administrar solo, como el único agente farmacéutico activo, o en combinación con uno o más compuestos adicionales de la presente descripción o en combinación con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran simultáneamente o en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos se pueden administrar juntos como una composición única que combina dos o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que contienen un compuesto de la presente descripción incluyen opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, ciertas realizaciones están dirigidas a dichas composiciones farmacéuticas, donde la composición incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado como conocen los expertos en la técnica.

Métodos de administración

Los compuestos objeto tienen uso para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. La vía de administración se puede seleccionar de acuerdo con una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a la afección que se va a tratar, la formulación y/o dispositivo usado, el paciente a tratar y similares. Las vías de administración útiles en los métodos descritos incluyen, pero no se limitan a, vías orales y parenterales, tales como intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal y transdérmica. Las formulaciones para estas formas farmacéuticas se describen en el presente documento.

Una cantidad eficaz de un compuesto objeto puede depender, al menos, del método particular de uso, el sujeto que se va a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración de la composición terapéutica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad de un compuesto especificado suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto (p. ej., paciente) que se está tratando. Por ejemplo, esta puede ser la cantidad de un compuesto objeto necesaria para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno en un sujeto, tal como una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. Idealmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial en las células hospedantes en el sujeto.

Las dosis terapéuticamente eficaces de un compuesto objeto o composición farmacéutica las puede determinar un experto en la técnica, con el objetivo de lograr concentraciones locales (p. ej., tejido) que sean al menos tan altas como la CE₅₀ de un compuesto aplicable descrito en el presente documento.

Un ejemplo de un intervalo de dosificación es de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis única o divididas. En algunas realizaciones, un intervalo de dosificación es de 1,0 a 100 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis única o divididas, que incluye de 1,0 a 50 mg/kg de peso corporal, de 1,0 a 25 mg/kg de peso corporal, de 1,0 a 10 mg/kg de peso corporal (suponiendo un peso corporal promedio de aproximadamente 70 kg; los valores se pueden ajustar en consecuencia para personas que pesen más o menos que el promedio). Para la administración oral, las composiciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de un comprimido que contiene de aproximadamente

10 a aproximadamente 1000 mg del principio activo, tal como de 25 a 750 mg, o de 50 a 500 mg, por ejemplo 75 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 750 mg o 1000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto que se está tratando. En ciertas realizaciones de una pauta posológica oral, se administra un comprimido que contiene de 500 a 1000 mg de principio activo una vez (p. ej., una dosis de carga) seguido de la administración de comprimidos de $\frac{1}{2}$ (es decir, media) dosis (p. ej., de 250 a 500 mg) cada 6 a 24 horas durante 3 días o más.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular pueden variar y pueden depender de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto objeto, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección del hospedante sometido a terapia.

Las realizaciones de la presente descripción también incluyen combinaciones de uno o más compuestos descritos con uno o más de otros agentes o terapias útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es psoriasis, tal como la psoriasis en placas. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es la esclerosis múltiple. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más compuestos descritos en combinación con dosis terapéuticamente eficaces de otros agentes medicinales y farmacéuticos, o en combinación con otras terapias no medicinales, tales como hormonas (p. ej., corticosteroides) o radioterapia (p. ej., fototerapia). La expresión "administración en combinación con" se refiere tanto a la administración simultánea como secuencial de los agentes activos.

Métodos de tratamiento

Los compuestos objeto son útiles para tratar una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad o trastorno causado por estrés oxidativo (p. ej., estrés oxidativo causado por lesión o una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio), en un sujeto que necesita tratamiento. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es uno que es susceptible de tratamiento con un antioxidante, tal como una o más proteínas antioxidantes. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es uno que es susceptible de tratamiento por un aumento en la expresión de proteína(s) antioxidante(s) en un sujeto que necesita tratamiento. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es uno que es susceptible de tratamiento por un aumento en la expresión de proteína(s) antioxidante(s), donde la expresión de la(s) proteína(s) antioxidante(s) está regulada por Nr12, en un sujeto que necesita tratamiento.

En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es la psoriasis, tal como la psoriasis en placas. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es la esclerosis múltiple. Otras enfermedades que se pueden tratar con los compuestos descritos en el presente documento incluyen hipertensión arterial pulmonar (HAP), esteatohepatitis no alcohólica y alcohólica, lesión cerebral traumática, exposición a radiación y exposición a productos químicos tóxicos tales como el cianuro.

Por consiguiente, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto por administración de una cantidad eficaz de un compuesto objeto, que incluye una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para tratar la inflamación. Por ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto. En ciertas realizaciones, el método incluye administrar al sujeto (p. ej., paciente) un compuesto de la presente descripción, o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros.

Además, la presente descripción también proporciona métodos para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto por administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto objeto, que incluye una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para así tratar la enfermedad autoinmunitaria. Por ejemplo, la presente descripción también proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto. En ciertas realizaciones, el método incluye administrar al sujeto (p. ej., paciente) un compuesto de la presente descripción, o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, los compuestos útiles en los métodos de tratamiento descritos en el presente documento (p. ej., para tratar una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio) incluyen compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto útil en los métodos de tratamiento descritos en el presente documento (p. ej., para tratar una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio) incluye compuestos de fórmula (II) descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos objeto son resistentes a la degradación in vivo. En ciertas realizaciones, el compuesto objeto es estable in vivo. Por ejemplo, el compuesto incluye un grupo R¹ (p. ej., como se describe en el presente documento) que está unido a un anillo de triazolona central del compuesto por un enlace covalente que no se escinde sustancialmente in vivo. En ciertos casos, el compuesto objeto tiene una semivida in vivo prolongada, p. ej., una semivida de 4 horas o más, tal como 6 horas o más, 8 horas o más, 12 horas o más, 1 día o más, 2 días o más, 3 días o más, 4 días o más, 5 días o más, 6 días o más, 1 semana o más, 2 semanas o más, 4 semanas o más,

o incluso más. Como se usa en el presente documento, la expresión "semivida in vivo" se refiere al tiempo que tarda la concentración de una sustancia de interés en el plasma sanguíneo en alcanzar la mitad de su valor en estado estacionario.

5 Las enfermedades o afecciones para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artritis. Por ejemplo, las enfermedades o afecciones para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inmunológicas, autoinmunitarias y/o inflamatorias que incluyen: psoriasis tal como psoriasis en placas; asma; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) tales como bronquitis, enfisema, así como otros trastornos pulmonares tales como asbestosis, neumoconiosis y neoplasias pulmonares; 10 artritis tal como artritis inflamatoria, que incluye artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil (artritis idiopática juvenil), artritis psoriásica y espondilitis anquilosante que producen inflamación articular; insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia ventricular izquierda, infarto de miocardio y angina de pecho; enfermedades mitocondriales y neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), retinopatía pigmentaria y la encefalomiopatía mitocondrial; rechazo de trasplante; enfermedades autoinmunitarias que incluyen esclerosis múltiple, isquemia y lesión por reperfusión, daño genómico inducido por AGE; enfermedades inflamatorias del intestino (EII) tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; y enfermedades mediadas por NF-κB.

15 Las enfermedades o afecciones adicionales para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a reumática, granuloma anular, lupus, carditis autoinmunitaria, eczema, sarcoidosis y enfermedades autoinmunitarias que incluyen encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide ampolloso, enfermedad de Behcet, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo I, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, neuropatía por IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, esclerosis múltiple, miastenia grave, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psonática, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjogren, síndrome de persona rígida, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener. 20 25 30

Las enfermedades o afecciones adicionales para el tratamiento según la presente descripción incluyen, pero no se limitan a necrobiosis lipoídica, granuloma anular, sarcoidosis, alopecia areata, queilitis granulomatosa, aftas orales recurrentes, uveítis crónica no infecciosa, pitiriasis rubra pilaris, granuloma anular elastolítico de células gigantes, y similares. Las enfermedades o afecciones para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción también incluyen la enfermedad de Huntington, malaria, VIH, trastornos neurodegenerativos asociados al VIH, asma bronquial, infarto de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, queratitis por HSV1 e inmunosupresión debida a trasplante de órgano. 35

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto son útiles para tratar una enfermedad o trastorno, tal como trastornos de proliferación celular. Los trastornos de proliferación celular tratables con el compuesto objeto descrito en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por proliferación celular aberrante. Estos incluyen varios tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Pueden ser objetivo las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasividad de los tejidos o la metástasis, usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos de proliferación celular incluyen una variedad de cánceres, que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma escamoso pulmonar y adenocarcinoma. 40 45

Los compuestos de la presente descripción también pueden tener uso como herramientas de investigación. Por consiguiente, la presente descripción también proporciona un método para usar un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra, o para descubrir nuevos compuestos químicos que son útiles para tratar una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio en un sujeto. 50

Las realizaciones también se dirigen a un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para usar en terapia o como medicamento. Por ejemplo, las realizaciones incluyen el uso de un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros, para la fabricación de un medicamento; por ejemplo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En algunos casos, las realizaciones también se dirigen al uso de un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tal como la esclerosis múltiple. Las realizaciones también se dirigen al uso de un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, tal como la psoriasis. Se han descrito antes enfermedades o afecciones adicionales para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción. 55 60

Caracterización de propiedades funcionales

Los siguientes son ejemplos de ensayos útiles para caracterizar actividades de un compuesto de la presente descripción.

A. In Vitro

5 1. Ensayo de agotamiento de glutatión

En un aspecto, los presentes compuestos ejercen sus efectos terapéuticos actuando como un aceptor de Michael para grupos tiol reactivos in vivo. Véase, por ejemplo, Lehmann et al. Dimethylfumarate Induces Immunosuppression via Glutathione Depletion and Subsequent Induction of Heme Oxygenase 1, *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 835-845. Por consiguiente, los presentes compuestos se pueden evaluar in vitro por reacción con glutatión como sigue:

Una mezcla de fumarato de dimetilo (5,2 mg, 3,6 mmol) y glutatión reducido (22,4 mg, 7,3 mmol; 2 equiv) en *d*₆-DMSO (1,2 ml) se combinaron en un vial con tapa de rosca y la mezcla se agitó a 35°C (con la tapa bien cerrada). Se extrajeron partes alícuotas de la muestra en tiempos de medición intermitentes y se tomó una RMN ¹H [nota: después del análisis por RMN ¹H la muestra se puede devolver al vial calentado y la reacción continúa]. La RMN ¹H indica una reacción mayoritaria con el glutatión (por adición de Michael al doble enlace) después de 3 h, y reacción completa a las 27 h.

La reacción anterior se repitió usando fumarato de monometilo (11,4 mg, 8,8 mmol) y glutatión reducido (55,5 mg, 18,0 mmol) en *d*₆-DMSO (3,0 ml) a 35°C. Según lo juzgado por RMN ¹H, la reacción mayoritaria se observó a las 27 h.

La reacción anterior se repitió usando (*E*)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (6,2 mg, 3,6 mmol) y glutatión reducido (22,4 mg, 7,2 mmol) en *d*₆-DMSO (1,2 ml) a 35°C. Según lo juzgado por RMN ¹H, la reacción mayoritaria se observó a las 30 h.

La reacción anterior se repitió usando (*E*)-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metilo (6,6 mg, 3,6 mmol) y glutatión reducido (22,4 mg, 7,2 mmol) en *d*₆-DMSO (1,2 ml) a 35°C. Según lo juzgado por RMN ¹H, la reacción mayoritaria se observó a las 30 h.

En todos los casos anteriores, la desaparición de las señales de protones del alqueno del material de partida se usa para determinar la extensión de la reacción de Michael con glutatión.

Como entenderán los expertos en la materia, los experimentos anteriores se pueden repetir variando los equivalentes de glutatión reducido (0,5 a 2 equivalentes); las reacciones también se pueden realizar en una mezcla de *d*₆-DMSO y D₂O; y la temperatura de la reacción también se puede variar de temperatura ambiente a 35°C (se usa 35°C para imitar la temperatura corporal). Como se usa en el presente documento, "reacción mayoritaria" significa una reducción de más de 50% en la señal de protones del alqueno observada por RMN ¹H.

Se pueden usar otros ensayos in vitro bien conocidos por los expertos en la técnica para demostrar la eficacia antiinflamatoria de los presentes compuestos. Por ejemplo, ciertos compuestos bloquearon la producción de la citoquina inflamatoria IL-23 en células THP1 estimuladas con LPS.

B. In Vivo

35 1. Ensayo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental en ratones

La eficacia in vivo de un compuesto frente a enfermedades autoinmunitarias se puede demostrar en un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE).

Descripción del modelo: La EAE es un modelo útil para la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmunitaria del SNC que es causada por la infiltración de células inmunitarias de la sustancia blanca del SNC. La inflamación y la posterior destrucción de la mielina causan parálisis progresiva. Al igual que la enfermedad humana, la EAE se asocia con la activación periférica de células T autorreactivas con proteínas de mielina, tal como la proteína básica de mielina (MBP), proteína proteolípida (PLP) o proteína de oligodendrocitos de mielina (MOG). Las células T específicas de neuroantígeno activadas pasan la barrera hematoencefálica, conduciendo a la infiltración focal de células mononucleares y la desmielinización. La EAE se puede inducir en cepas de ratón susceptibles por inmunización con proteínas específicas de mielina en combinación con adyuvante. En el modelo de ratón SJL usado en estos estudios, la parálisis de las extremidades posteriores y la cola es evidente el día 10 después de la inmunización, el máximo de la gravedad de la enfermedad se puede observar entre los días 10 y 14, y se puede observar un ciclo de remisión espontánea parcial seguido de recaída hasta el día 35. Los resultados pueden demostrar el potencial de un compuesto para suprimir la gravedad de la enfermedad y prevenir la recaída de los síntomas de la enfermedad que pueden ser el resultado de la liberación de citoquinas mediada por FcγR de células inmunitarias.

Protocolo de estudio: En el modelo murino SJL de EAE, se sensibiliza cada ratón con proteína proteolípida (PLP)/adyuvante completo de Freund (CFA). (Se usa 150 µg de PLP₁₃₉₋₁₅₁ con 200 µg de CFA en 0,05 ml de homogeneizado en cuatro sitios del flanco trasero para un total de 0,2 ml de emulsión para inducir la EAE). En un

protocolo de supresión, se administran el vehículo o varias dosis de un compuesto de ensayo por sonda oral a partir del día de la inmunización (Día 0). En un protocolo de tratamiento, al inicio de la enfermedad, los animales se separan para lograr grupos con una puntuación clínica media similar al inicio y se administra vehículo o diversas frecuencias de dosis de los compuestos de ensayo por sonda oral. En ambos protocolos, las puntuaciones clínicas se controlan diariamente y los pesos corporales se miden dos veces por semana.

Determinación de los resultados: a los 10 días después de la inmunización con PLP, los ratones SJL pueden desarrollar EAE clínica, como se pone de manifiesto por un aumento en sus puntuaciones clínicas medias. La puntuación de parálisis puede aumentar gradualmente en los animales tratados con vehículo solo desde el día de la inmunización (día 0), y para el día 14 la puntuación media puede alcanzar un máximo de aproximadamente 5,1. En el máximo de la enfermedad (p. ej., día 14), la puntuación clínica media en animales tratados ya sea diariamente o dos veces al día se puede reducir significativamente. Sobre el día 16, los animales pueden presentar una remisión parcial de la gravedad clínica media, que es una característica del modelo SJL. Las puntuaciones clínicas más bajas en animales tratados dos veces al día con un compuesto de ensayo pueden permanecer significativas durante todo el experimento hasta que los animales son sacrificados el día 30. Estas puntuaciones más bajas a lo largo del periodo de tratamiento se reflejan en el índice de enfermedad acumulado (CDI) significativamente menor y aumento del índice de peso acumulado (CWI).

Los ratones SJL tratados con un compuesto de ensayo al inicio de la enfermedad (p. ej., el día 11) pueden mostrar una disminución significativa en el CDI. Además, puede haber una disminución en el número de recaídas en animales tratados con un compuesto de ensayo en comparación con el número de recaídas en animales tratados con vehículo.

2. Modelo animal de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental

La eficacia terapéutica in vivo de un compuesto para tratar enfermedades autoinmunitarias, tales como la esclerosis múltiple, se puede evaluar en un modelo animal de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE).

Animales e inducción de EAE: ratones C57BL/6 hembra, de 8-10 semanas de edad, se inmunizan por vía subcutánea en los flancos y en la región escapular media con 200 µg de péptido de glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG₃₅₋₅₅) emulsionado (relación de volumen 1: 1) con adyuvante completo de Freund (CFA) (que contiene 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis*). La emulsión se prepara por el método de extrusión de jeringa con dos jeringas de vidrio Luer-Lock conectadas por una llave de 3 vías. Los ratones también reciben una inyección intraperitoneal de 200 ng de toxina pertussis el día de la inmunización y el día dos después de la inmunización. Los ratones se pesan y examinan diariamente para detectar signos clínicos de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE). Se proporciona comida y agua a voluntad y una vez que los animales empiezan a mostrar enfermedad, se proporciona comida en el fondo de la jaula.

Protocolo de tratamiento: Se administran soluciones que contienen diversas concentraciones de un compuesto de ensayo por sonda oral dos veces al día a diferentes grupos de tratamiento a partir del día 3 después de la inmunización hasta la finalización. Se disuelve dexametasona en tampón 1xPBS (1 mg/kg) y se administra por vía subcutánea una vez al día.

Evaluación clínica: los ratones se puntúan diariamente a partir del día 7 después de inmunización. La escala de puntuación clínica es la siguiente: 0 = normal; 1 = cola floja o debilidad de extremidades posteriores (definida por deslizamientos de pata entre las barras de la parte superior de la jaula al caminar); 2 = cola floja y debilidad de extremidades posteriores; 3 = parálisis parcial de las extremidades posteriores (definida como ausencia de peso en las extremidades posteriores, pero todavía puede mover una o ambas extremidades posteriores en cierta medida); 4 = parálisis completa de extremidades posteriores; 5 = estado moribundo (incluye parálisis de las extremidades anteriores) o muerte. En algunas realizaciones, el compuesto 1 ((E)-3- (5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acrilato de metilo) previene significativamente el inicio de la parálisis de la enfermedad cuando se administra en 60 mg/kg comenzando el día de la inmunización.

3. Modelo animal para evaluar la eficacia terapéutica en el tratamiento de la psoriasis

La eficacia terapéutica in vivo de un compuesto para tratar la psoriasis se puede evaluar en un modelo animal experimental. Por ejemplo, se puede usar el modelo de ratón inmunodeficiente combinado (SCID) grave para evaluar la eficacia de los compuestos para tratar la psoriasis en seres humanos.

Se usan ratones SCID como receptores de tejido. Se trasplanta una biopsia por cada voluntario normal o psoriásico en la superficie dorsal de un ratón receptor. El tratamiento se inicia de 1 a 2 semanas después del trasplante. Los animales con trasplantes de piel humana se dividen en grupos de tratamiento. Los animales se tratan dos veces al día durante 14 días. Al final del tratamiento, los animales son fotografiados y después sacrificados. El tejido humano trasplantado junto con la piel del ratón circundante se extrae quirúrgicamente y se fija en formalina al 10% y se obtienen muestras para microscopía. Se mide el espesor epidérmico. Las secciones de tejido se tiñen con un anticuerpo contra el antígeno asociado a la proliferación Ki-67 y con un anticuerpo monoclonal anti-CD3⁺ humano para detectar linfocitos T humanos en el tejido trasplantado. Las secciones también se tratan con anticuerpos contra c-myc y β-catenina. Una

respuesta positiva al tratamiento se refleja en una reducción en el espesor medio de la epidermis de los trasplantes de piel psoriásica. Una respuesta positiva también se asocia con una expresión reducida de Ki-67 en los queratinocitos.

4. Modelo animal para evaluar la eficacia terapéutica en el tratamiento de la esclerosis múltiple

5 La eficacia terapéutica in vivo de un compuesto para tratar la esclerosis múltiple se puede evaluar en un modelo animal experimental.

10 Se llevan a cabo experimentos en ratones hembra C57BL/6 de 4-6 semanas de edad y un peso de 17-20 g. La encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) se induce activamente usando $\geq 95\%$ de péptido de glucoproteína oligodendrocítica de mielina sintético puro 35-55 (MOG₃₅₋₅₅, MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK) (SEQ ID NO: 1). Cada ratón se anestesia y recibe 200 μg de péptido MOG y 15 μg de extracto de saponina de corteza de Quillija emulsionada en 100 μl de solución salina tamponada con fosfato. Se inyecta por vía subcutánea un volumen de 25 μl sobre cuatro áreas del flanco. También se inyectan por vía intraperitoneal a ratones 200 ng de toxina pertussis en 200 μl de PBS. Se administra una segunda inyección idéntica de toxina pertussis después de 48 h.

15 Se administra un compuesto de ensayo en dosis variables. Los animales de control reciben 25 μl de DMSO. El tratamiento diario se extiende desde el día 26 hasta el día 36 después de la inmunización. Las puntuaciones clínicas se obtienen diariamente desde el día 0 después de la inmunización hasta el día 60. Los signos clínicos se puntúan usando el siguiente protocolo: 0, sin signos detectables; 0,5, debilidad distal de la cola, aspecto encorvado y comportamiento tranquilo; 1, cola completamente floja; 1,5, cola floja y debilidad en extremidades posteriores (marcha inestable y mal agarre con las extremidades posteriores); 2, parálisis parcial unilateral de las extremidades posteriores; 2,5, parálisis bilateral de las extremidades posteriores; 3, parálisis bilateral completa de las extremidades posteriores; 3,5, parálisis completa de las extremidades posteriores y parálisis unilateral de las extremidades anteriores; 4, parálisis total de las extremidades posteriores y anteriores.

25 La inflamación y la desmielinización se evalúan por histología en secciones del SNC de ratones de EAE. Los ratones se sacrifican después de 30 o 60 días y se extraen las médulas espinales enteras y se ponen en solución de sacarosa 0,32 M a 4°C durante la noche. Los tejidos se preparan y seccionan. Se usa la tinción azul rápida de Luxol para observar áreas de desmielinización. La tinción con hematoxilina y eosina se usa para resaltar áreas de inflamación por tinción de forma oscura de los núcleos de las células mononucleares. Las células del sistema inmunitario teñidas con H&E se cuentan con ocultación con un microscopio óptico. Las secciones se separan en materia gris y blanca y cada sector se cuenta manualmente antes de combinarse para dar un total para la sección. Las células T están inmunomarcadas con anticuerpo monoclonal anti-CD3⁺. Después de lavado, las secciones se incuban con anticuerpo secundario de cabra anti-HRP de rata. Las secciones se lavan y se contratiñen con verde metilo. Los esplenocitos aislados de ratones a los 30 y 60 días después de la inmunización se tratan con tampón de lisis para eliminar los glóbulos rojos. Después las células se resuspenden en PBS y se cuentan. Las células en una densidad de aproximadamente 3×10^6 células/ml se incuban durante la noche con 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de péptido MOG. Los líquidos sobrenadantes de las células estimuladas se analizan para determinar los niveles de proteína IFN- γ utilizando un sistema de inmunoensayo de IFN- γ de ratón adecuado.

Aplicaciones de investigación

40 Puesto que los compuestos objeto encuentran uso para el tratamiento de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. La presente descripción también proporciona un método para usar los compuestos objeto como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra, o para descubrir nuevos compuestos químicos que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades y trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, tales como psoriasis o esclerosis múltiple.

45 La descripción proporciona un método para estudiar un sistema biológico o muestra que se sabe que está asociado con una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio, el método comprende: (a) poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de la presente descripción o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros; y (b) determinar la eficacia del compuesto en el tratamiento de la muestra biológica.

Se puede usar cualquier muestra biológica adecuada en dichos estudios que se pueden llevar a cabo in vitro o in vivo. Las muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, pero no se limitan a células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo los mamíferos de particular interés.

50 Cuando se usa como herramienta de investigación, típicamente una muestra biológica se pone en contacto con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto objeto. Después de que la muestra biológica se expone al compuesto, se determinan los efectos del compuesto usando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos descritos en el presente documento. La exposición abarca poner en contacto la muestra biológica con el compuesto o administrar el compuesto a un sujeto. La etapa determinante puede implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto sobre la muestra biológica usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de unión a radioligandos y medición de cambios mediados por ligandos

en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden usar para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad farmacéuticamente eficaz.

Además, los compuestos objeto se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, por lo tanto, también son útiles en ensayos de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio. De esta manera, un compuesto objeto se puede usar como una referencia en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos objeto para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si la hay. Por ejemplo, los datos de la CE₅₀ para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de la CE₅₀ para un compuesto objeto para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos de ensayo que tienen una CE₅₀ aproximadamente igual o superior a un compuesto objeto, si lo hay.

Este aspecto incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de datos de prueba para identificar compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, un compuesto de ensayo se puede evaluar en un ensayo biológico, por un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto objeto para proporcionar un segundo valor de ensayo; donde la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos que se pueden usar para la generación de datos de comparación se describen en el presente documento, tales como los ensayos de EAE de ratón.

Procedimientos sintéticos generales

Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas químicos sintéticos comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos descritos (véase, p. ej., Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Cuarta edición, New York: Longman, 1978).

Los compuestos como se describen en el presente documento se pueden purificar por cualquier protocolo de purificación conocido en la técnica, que incluye cromatografía, tal como HPLC, cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normales e inversas, así como resinas iónicas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se purifican por cromatografía de gel de sílice y/o alúmina. Véase, p. ej., *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2ª Edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969.

Durante cualquiera de los procedimientos para preparar los compuestos objeto, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr mediante grupos protectores convencionales como se describe en trabajos convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weilo, 4ª edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos objeto se pueden sintetizar a través de una variedad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Todos los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo los profármacos) se pueden preparar por adaptación de estos métodos.

Los ejemplos de rutas sintéticas que se pueden usar para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento se describen en los ejemplos a continuación.

Los estereoisómeros de los compuestos se pueden aislar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse, por ejemplo, por una técnica de resolución o por técnicas de cromatografía (p. ej., cromatografía sobre gel de sílice, cromatografía quiral, etc.).

Aunque los esquemas sintéticos descritos en el presente documento pueden no ilustrar el uso de grupos protectores, los expertos reconocerán que en algunos casos ciertos sustituyentes pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector usado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que se protege y de las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular, y será evidente

para los expertos en la técnica. Se puede encontrar orientación para seleccionar grupos protectores, su unión y eliminación adecuados para una aplicación particular, por ejemplo, en Greene y Wuts, véase antes.

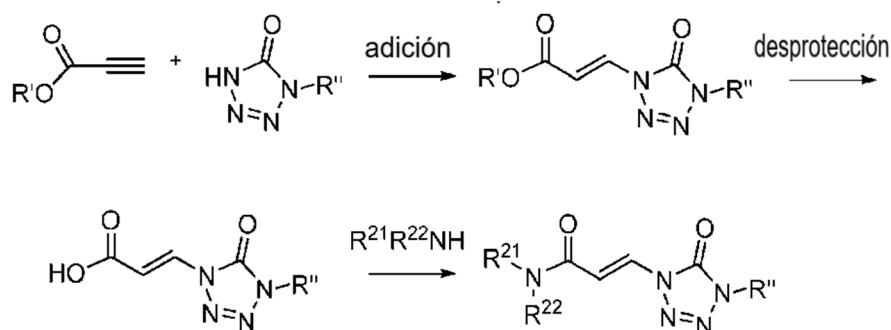
5 Los profármacos como se describen en el presente documento se pueden preparar por modificación rutinaria de los métodos descritos en el presente documento. Alternativamente, dichos profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente protegido con un progrupo adecuado. Las condiciones para llevar a cabo dichas reacciones y para desproteger el producto para producir profármacos como se describe en el presente documento son bien conocidas.

10 En ciertas realizaciones, en los métodos anteriores, el método incluye además separar los isómeros con una técnica de resolución. En ciertas realizaciones, en los métodos anteriores, el método incluye además la separación de isómeros con cromatografía quiral. En ciertas realizaciones, la descripción proporciona un método para preparar un compuesto ópticamente activo.

En algunas realizaciones, los métodos anteriores incluyen además la etapa de formar una sal de un compuesto descrito en el presente documento. Las realizaciones se dirigen a los otros procedimientos descritos en el presente documento, y al producto preparado por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

15 En algunos casos, los compuestos objeto se preparan de acuerdo con el esquema sintético A representado a continuación.

Esquema A



20 donde R^{21} , R^{22} , R' y R'' pueden ser cualquier grupo conveniente como se describe en el presente documento. En algunos casos, R' es parte de un grupo protector de ácido carboxílico (p. ej., un *tert*-butilo), R'' es alquilo (p. ej., metilo), alquilo sustituido, heteroarilo (p. ej., 3-piridilo), heteroarilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y R^{21} y R^{22} son como se han descrito antes. Por ejemplo, R^{21} y R^{22} se pueden seleccionar independientemente de H, alquilo (p. ej., metilo), alquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo o arilo sustituido, o R^{21} y R^{22} están unidos de forma cíclica para formar un anillo de heterociclo de 5 o 6 miembros que incluye el átomo de N adyacente (p. ej., pirrolidinilo).

25 En algunos casos, los compuestos objeto se preparan por la estrategia representada en el esquema A por reacción de un éster de propiolato (p. ej., propiolato de *tert*-butilo) con una 1-sustituido-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona. Los ésteres de propiolato que son útiles en la preparación de los compuestos objeto por el esquema A están disponibles en el mercado o se pueden preparar por cualquier método conveniente. Las 1-sustituido-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-onas se pueden preparar usando cualquier procedimiento conveniente. Por ejemplo, la adición de una 1-sustituido-1*H*-tetrazol-5(4*H*)-ona con un éster de propiolato se puede lograr combinando los reaccionantes en acetonitrilo en presencia de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano).

30 Después de la reacción de adición, el grupo ácido carboxílico se puede desproteger y acoplar con una amina de interés usando cualquiera de los métodos convenientes de formación de enlace amida. Se puede usar cualquier grupo protector conveniente en los métodos objeto para proteger el grupo ácido carboxílico del propiolato, p. ej., grupos protectores convencionales como se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis". Se entiende que el esquema A se puede adaptar para incorporar una variedad de estrategias de grupo protector. En algunos casos, el ácido carboxílico se protege con un éster lábil frente a ácidos.

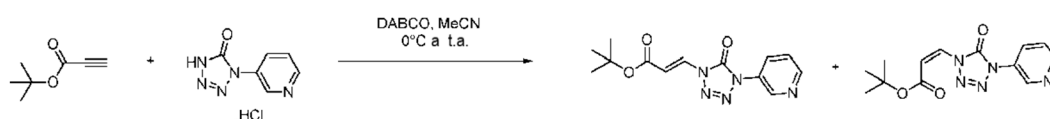
35 Se puede acoplar cualquier amina conveniente con el grupo ácido carboxílico libre. En algunos casos, la amina es un grupo amina secundaria (p. ej., $R^{21}R^{22}NH$). En algunos casos, la amina es un grupo amina secundaria (p. ej., $R^{21}NH_2$). Está disponible una variedad de métodos y reactivos para acoplar un ácido carboxílico y una amina y se pueden usar en el acoplamiento de la amina con el grupo ácido carboxílico para producir el compuesto objeto. Los reactivos de interés de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a HATU, DCC/HOBT, HBTU, y similares.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una presentación y descripción completas de cómo hacer y usar las realizaciones, y no pretenden limitar el alcance de lo que los autores de la invención consideran como su invención ni pretenden representar que los siguientes experimentos son todos o los únicos experimentos llevados a cabo. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. Como entenderán los expertos en la técnica de síntesis orgánica y química médica las condiciones específicas que se exponen a continuación son ilustrativas y se pueden variar o adaptar a otros reactivos y productos de manera rutinaria. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio ponderado, la temperatura está en grados Celsius y la presión es igual o cercana a la atmosférica. Se pueden usar abreviaturas convencionales.

Ejemplo 1:

Preparación de (*E*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato *tert*-butilo y (*Z*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato *tert*-butilo



Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[2.2.2]octano (449 mg, 4,0 mmol) en MeCN (5 ml) a una solución agitada de hidrocloreto de 1-(piridin-3-il)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (600 mg, 3,0 mmol) y propiolato de *tert*-butilo (Ark Pharma; 380 mg, 3,9 mmol) en MeCN (15 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición del DABCO (se desarrolla un precipitado), el embudo de adición se lava con MeCN (5 ml). La mezcla después se deja calentar de 0°C a temperatura ambiente y se agita durante la noche (se desarrolla una solución). Después la mezcla se concentra a vacío y se carga en seco sobre gel de sílice (5 g). La purificación por cromatografía en gel de sílice (cartucho de 80 g ISCO) usando hexanos / EtOAc (1:0 a 6:4) como eluyente dio el producto (*E*) (671 mg, 77%) en forma de un sólido, seguido del isómero (*Z*) (36 mg, 4%).

Datos para el isómero (*E*):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,21 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 1,52 (s, 9H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 164,6, 149,4, 146,5, 140,9, 131,0, 130,8, 126,5, 124,0, 112,0, 81,9, 28,2

m/z = 290,23 [M+H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₅N₅O₃ *m/z* 290,1253, encontrado 290,1278

HRMS (EI): [M+MeCN+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₅N₅O₃ .MeCN *m/z* 331,1519, encontrado 331,1499

Datos para el isómero (*Z*):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,24 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,29 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H)

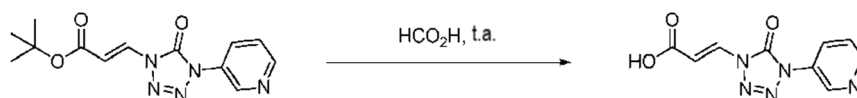
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 163,1, 149,2, 146,8, 140,8, 131,3, 126,4, 124,0, 123,1, 116,8, 82,8, 28,1

m/z = 290,21 [M+H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₅N₅O₃ *m/z* 290,1253, encontrado 290,1241

HRMS (EI): [M+MeCN+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₅N₅O₃ .MeCN *m/z* 331,1519, encontrado 331,1529

Preparación de ácido (*E*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrílico



Una mezcla de (*E*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilato de *tert*-butilo (145 mg, 0,5 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla después se vertió en H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla se ajustó a pH 6-7 por adición de NaOH 1 N. Se formó un sólido y se filtró y secó. Esto dio el producto (43 mg, 35%) en forma de una sal de sodio (no hay protón de ácido en RMN ¹H). El filtrado se repartió y

la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se separó a vacío para dar una cantidad adicional del producto.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,21 (ddd, *J* = 8,4, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H)

5 RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75MHz): δ 166,6, 149,3, 146,7. 141,4, 130,7, 130,5, 128,1, 124,4, 110,8

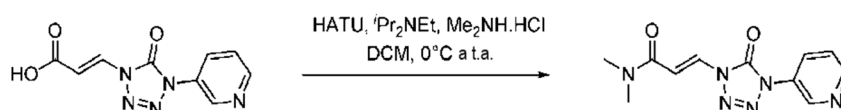
m/z = 234,17 [M+H]⁺ y 232,17 [M-H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₉H₇N₅O₃ *m/z* 234,0627, encontrado 234,0663

HRMS (EI): [M+MeCN+H]⁺ calculado para C₉H₇N₅O₃.MeCN *m/z* 275,0893, encontrado 275,0907

HRMS (EI): [M-H]⁺ calculado para C₉H₇N₅O₃ *m/z* 232,0471, encontrado 232,0842

10 Preparación de (*E*)-*N,N*-dimetil-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrilamida (Compuesto 1)



Se añadió *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(Dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio (HATU; 57 mg, 0,15 mmol) en una porción a una mezcla agitada de ácido (*E*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrílico (23 mg, 0,1 mmol) y diisopropiltilamina (52 µl, 0,3 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, después se añadió hidrocloreto de dimetilamina (12 mg, 0,15 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, mientras se cargaba en seco en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos / EtOAc (1:1 a 0:1) como eluyente para dar el producto (23 mg, 92%) en forma de un sólido.

15

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (ddd, *J* = 8,4, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,94 (s, 3H)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 163,8, 149,3, 146,8, 141,4, 130,6, 129,4, 128,1, 124,4, 108,4, 36,9, 35,3

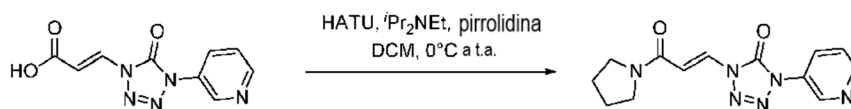
m/z = 261,29 [M+H]⁺ y 302,32 [M+MeCN+H]⁺

HRMS (EI): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂N₆O₂ *m/z* 261,1100, encontrado 261,1099

25 HRMS (EI): [M+MeCN+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂N₆O₂.MeCN *m/z* 302,1365 encontrado 302,1366

Ejemplo 2:

Preparación de (*E*)-1-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)-4-(piridin-3-il)-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona (Compuesto 2)



30 Se añadió *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio (HATU; 114 mg, 0,3 mmol) en una porción a una mezcla agitada de ácido (*E*)-3-(5-oxo-4-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acrílico (47 mg, 0,2 mmol) y diisopropiltilamina (104 µl, 0,6 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min, después se añadió pirrolidina (25 µl, 0,3 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, mientras se cargaba en seco en gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos / EtOAc (1:1 a 0:1) como eluyente para dar el producto (56 mg, 98%) en forma de un sólido.

35

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,8, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (t ap., *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (t ap., *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H)

40 RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 161,8, 149,3, 146,8, 141,4, 130,5, 128,7, 128,1, 124,4, 109,7, 46,1, 45,8, 25,6, 23,9

m/z = 287,29 [M+H]⁺ y 328,34 [M+MeCN+H]⁺

HRMS (EI): $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{14}N_6O_2$ m/z 287,1256, encontrado 287,1248

HRMS (EI): $[M+MeCN+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{14}N_6O_2 \cdot MeCN$ m/z 328,1522, encontrado 328,1486

Ejemplo 3: Actividad biológica de los compuestos

Ensayo in vivo de encefalitis autoinmunitaria (EAE)

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento se ensayan en un ensayo in vivo de encefalitis autoinmunitaria (EAE) en ratones de acuerdo con los métodos descritos antes en el apartado titulado B.2. Modelo animal de encefalitis autoinmunitaria. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción son útiles para prevenir la aparición de la parálisis cuando se administran en 60 mg/kg empezando el día de la inmunización.

Activación de NrF2 en un ensayo de traslocación nuclear de célula entera

- 10 Los compuestos se ensayan en un ensayo de translocación de NrF2 (Factor nuclear (derivado de eritroide 2)-similar a 2) adaptando los métodos expuestos en la patente de EE.UU. nº 8.101.373, cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia. Un resultado de activación de NrF2 en el ensayo por los presentes compuestos es una indicación de su actividad antiinflamatoria.

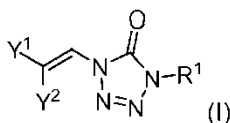
- 15 El fumarato de monometilo y fumarato de dimetilo tienen activación de NrF2 con CE50 de aproximadamente 127 y 7,9 micromolar, respectivamente. Los ejemplos de compuestos descritos en el presente documento pueden mostrar actividad comparable con el fumarato de monometilo y fumarato de dimetilo en el ensayo de traslocación de NrF2. Además del fumarato de monometilo y fumarato de dimetilo, se puede usar la bardoxolona metilo como control positivo.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a sus realizaciones específicas, los expertos en la técnica deben entender que se pueden hacer diferentes cambios.

- 20 Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición en cuestión, procedimiento, etapa o etapas de procedimiento, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas dichas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 bien Y¹ es aminoacilo e Y² es hidrógeno,

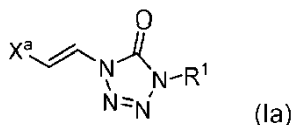
o Y² es aminoacilo e Y¹ es hidrógeno; y

10 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (I);

15 o una de sus sales o estereoisómeros, en donde el término "aminoacilo" se refiere al grupo -C(O)NR²¹R²², en donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido y donde R²¹ y R²² están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido.

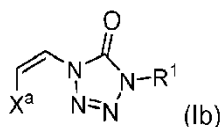
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



20 en donde X^a es aminoacilo; o

el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib):



en donde X^a es aminoacilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde:

25 X^a es -C(O)NR²¹R²², en donde:

cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

30 o R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

opcionalmente en donde:

cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido,

o R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

35 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde:

cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de alquilo y alquilo sustituido;

opcionalmente en donde cada R²¹ y R²² es metilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde:

R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

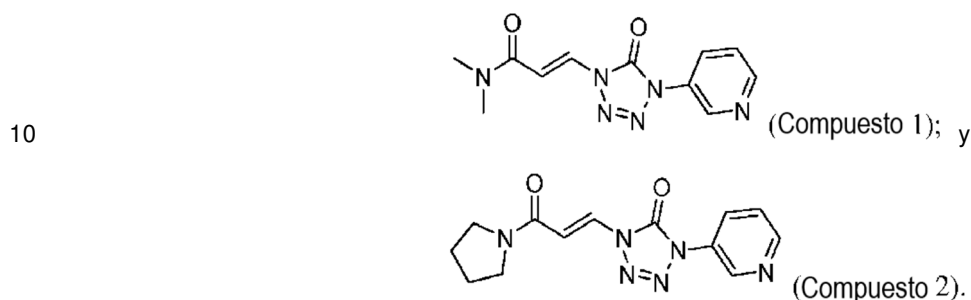
5 opcionalmente en donde R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un pirrolidinilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

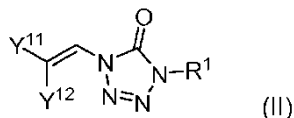
R¹ es heteroarilo o heteroarilo sustituido;

opcionalmente en donde R¹ es piridinilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:



8. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II):



en donde:

15 bien Y¹¹ es -C(=O)-N-R²¹R²² e Y¹² es hidrógeno,

o Y¹² es -C(=O)-N-R²¹R²² e Y¹¹ es hidrógeno;

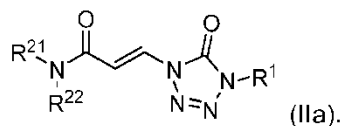
20 cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y R¹⁵, en donde R¹⁵ comprende un grupo conector y un compuesto de fórmula (II); y

cada R²¹ y R²² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

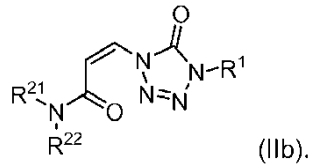
25 o R²¹ y R²² están unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o una de sus sales o estereoisómeros.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa):



10. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IIb):



11. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:
 R¹ es R¹⁵; y
 el grupo conector es -(CH₂)_w-Z_x-(CH₂)_m-,
 5 en donde:
 w es un número entero de 1 a 6;
 x es 0 o 1;
 y es 0 o un número entero de 1 a 6; y
 Z es O, NH, -O-P(O)(OH)-O-, S, S(O), SO₂ o -O-S(O)₂-O-.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición según la reivindicación 12, para usar en terapia o como un medicamento
- 15 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición según la reivindicación 12, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.
- 15 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición según la reivindicación 12, para usar en un método de tratamiento de la psoriasis o esclerosis múltiple.